FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 — N° 776

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

HALMAGRAND, Jacques, Robert, Pierre

(ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS)

né le 21 septembre 1920, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 28 Novembre 1946

LES MYELOSES AGRANULOCYTAIRES PAR LE STOVARSOL

Président : M. LOEPER, *Professeur.*

IMPRIMERIE PLON

LES MYELOSES AGRANULOCYTAIRES

PAR LE STOVARSOL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550026_0023

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1946 — N° 776

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

HALMAGRAND, Jacques, Robert, Pierre

(ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS)

né le 21 septembre 1920, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 28 Novembre 1946

LES MYELOSES AGRANULOCYTAIRES PAR LE STOVARSOL

Président : M. LOEPER, *Professeur.*

IMPRIMERIE PLON

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Roussy.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, Roussy, Sanne, Sébileau, Sézary, Tanon.

	MM.
DOYEN	Binet.
ASSESSEUR	Verne.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Rouvière.
Anatomie pathologique	Leroux.
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	Gastinel.
Biologie médicale	Verne.
Chimie médicale	Polonovski.
Clinique de cardiologie	Donzelot,
Cliniques chirurgicales	Brocq. Cadenat. Mondor. Quenu.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	Leveuf.
Clinique chirurgicale orthopédique	Mathieu.
Clinique gynécologique	Mocquot.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Gougerot.
Clinique des maladies des enfants	Debré (R.).
Clinique des maladies infectieuses	Lemierre.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	Delay.
Clinique des maladies du système nerveux	Guillain (G.).
Cliniques médicales	Benard (H.). Chabrol. Harvier. Lian.

	MM.
Clinique médicale propédeutique	P. Valléry-Radot.
Clinique de neuro-chirurgie	Vincent (Cl.).
Cliniques obstétricales	Lantuejoul. Lévy-Solal. Portes.
Clinique ophtalmologique	Velter.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Lemaitre.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Senèque.
Clinique thérapeutique médicale	Lœper.
Clinique de la tuberculose	Bernard (Ét.).
Clinique urologique	Fey.
Embryologie	Giroud.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Alajouanine.
Histologie	Champy.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Justin-Besançon (L.).
Hygiène et clinique de la première enfance	Cathala.
Hygiène et médecine préventive	Joannon.
Médecine du travail	Duvoir.
Médecine légale	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Brumpt (E.).
Pathologie chirurgicale	Petit-Dutaillis.
Pathologie exotique	Lavier.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Pathologie médicale	Moreau.
Pathologie et thérapeutique générales	Baudouin.
Pharmacologie et matière médicale	Hazard.
Physiologie	Binet (Léon).
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	Richet.
Puériculture	Lelong.
Radiologie médicale	Desgrez (H.).
Stomatologie	Dechaume.
Physique médicale	Strohl.
Technique chirurgicale	Moulonguet.
Thérapeutique	Laroche (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. Brulé *(Médecine générale)*, Dognon *(Physique médicale)*, Gailliard *(Parasitologie)*, Halphen *(O. R. L.)*, Jayle M. *(Chimie médicale)*, Mlle J. Lévy *(Pharmacologie)*, Olivier *(Anatomie)*, Piédelièvre *(Médecine légale)*.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	Cordier.
	N...
Anatomie pathologique	Delarue.
	Mlle Gauthier-Villars.
Bactériologie	Bonnet.
	N...
Chimie médicale	Ettorii
	N...
Chirurgie générale	Ameline.
	Fèvre.
	Funck-Brentano.
	Ménegaux.
	Patel.
	Sicard.
	N...
	N...
	N...
Histologie	Bulliard.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
	N...
Médecine générale	Bariéty.
	Boulin.
	Brouet.
	Cachera.
	Coste.
	Delay.
	N...

	MM.
Médecine générale	Garcin.
	De Gennes.
	Haguenau.
	Lenègre.
	Marchal.
	Mollaret.
	Mouquin.
	Soulié.
	N...
Médecine légale	Desoille.
Obstétrique	Digonnet.
	Lacomme.
	Sureau.
	N...
Ophtalmologie	Renard.
Oto-rhino-laryngologie	N...
Parasitologie	N...
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale	Lemaire.
Pharmacologie	N...
	N...
Physiologie	N...
	N...
Physique médicale	N...
Thérapeutique	Turpin.
Urologie	Couvelaire.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES

ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. Basset *(Chirurgie générale)*, Huguenin *(Anatomie pathologique)*, Le Lorier *(Obstétrique)*, Vaudescal *(Obstétrique)*.

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	Gatelier. — de Gaudart d'Allaines.
Clinique obstétricale	Ecalle.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Halphen,
Clinique médicale	Chevallier.

V. — CHARGÉS DE COURS

Radiologie	M. Ledoux-Lebard.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. Morel.
Secrétaire-adjoint	M. Brissiaud.

Bibliothécaire en chef	Dr A. Hahn.
Bibliothécaires	MMlles Dumaitre. — Goichon. — Laurent.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

qui a bien voulu me faire l'honneur de présider cette thèse.

INTRODUCTION

Évoquée en 1907 par Türk, l'agranulocytose ne devait entrer dans les cadres nosologiques que quinze ans plus tard, en 1922, à la suite du travail initial de Schultz. Celui-ci présenta une maladie bien définie, où l'agranulocytose est le fait fondamental et primordial, survenant inopinément, sans cause, où seul l'élément granuleux est atteint, mais atteint de façon massive, aussi bien qualitativement que quantitativement ; ce qui rend compte des phénomènes nécrotiques et septicémiques survenant en cours d'évolution et presque toujours responsables de la mort. Telle est la « Maladie de Schultz ».

Une étude plus minutieuse de ces faits, dont l'élan fut donné en 1928 par le professeur Aubertin et R. Lévy, a élargi le champ de cette maladie en accordant une place prépondérante aux « syndrômes agranulocytaires » qui se caractérisent par une étiologie précise, toxique ou beaucoup plus rarement infectieuse, et par un état aplasique de la moelle osseuse où la carence en granulocytes se combine en proportion variée avec l'anémie et la thrombopénie, réalisant les tableaux de l'aleucie hémorragique ou de la panmyélophtisie.

Parmi les étiologies les plus souvent rencontrées, citons, avant tout, les causes toxiques, vite accrues depuis l'avant-dernière guerre par l'essor considérable de la chimiothérapie ; le pyramidon, l'or, le dinitrophénol, le bismuth, les sulfamides et quelques autres produits encore ont été diver-

sement incriminés. Du côté industriel, le benzol est tenu pour un des plus nocifs. Les rayons X et les émanations radio-actives sont responsables d'un certain nombre de cas. Beaucoup plus rarement les infections.

Mais c'est surtout avec la médication arsenicale qu'apparurent les plus belles observations. Ce sont en effet les arsénobenzènes et leurs dérivés trivalents, introduits en thérapeutique par Ehrlich, qui donnèrent la plus riche moisson d'accidents agranulocytaires. La naissance du Stovarsol et des autres composés arsenicaux pentavalents fut plus tardive puisque c'est en 1922 que Fourneau et son école reprirent l'étude de ces dérivés de l'acide phénylarsinique volontairement négligés par Ehrlich.

C'est donc comme contemporain de la maladie de Schultz qu'apparaît le Stovarsol, et, pourtant, il faut attendre 1927 pour que la leucopénie soit notée à côté de la fièvre et des exanthèmes au cours des traitements par le Spirocide, équivalent allemand du Stovarsol (Bender) ; et, c'est seulement en 1933 que sont publiées les premières observations d'agranulocytose post-stovarsolique par Benhamou en France, et Haberfeld en Allemagne.

Par la suite, les observations publiées sont restées assez espacées pour que ces accidents puissent être considérés comme particulièrement rares, étant donnée la grande diffusion qu'a prise la médication par le Stovarsol. Au total, sur 15 cas cités dans la littérature, nous avons pu retrouver et dépouiller 13 observations : une a trait au Stovarsol sodique, 12 au Stovarsol par ingestion. Des deux observations qui ne figurent pas ici, l'une, la plus ancienne, est due à Diezo Pintado et citée par Caroli, l'autre, la plus récente, est de Ravault de Lyon (1946), mais non encore publiée. Toutes les autres se trouvent reproduites à la fin de notre thèse ; certaines, les plus intéressantes, dans leur intégralité,

d'autres en résumé. Aucune ne nous est personnelle, et nous n'avons eu d'autre prétention que de les grouper pour tâcher d'en tirer un tableau clinique, pathogénique et thérapeutique. Ces observations sont, en vérité, de valeur fort inégale. Néanmoins il était utile de les reproduire toutes, chacune contenant un enseignement.

*
* *

Je tiens à remercier particulièrement ici :

M. Mallarmé qui a été l'inspirateur de cette thèse et m'a guidé de ses conseils,

MM. Schneider et Vermenouze qui tous deux m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

I

ÉTUDE CLINIQUE ET HÉMATOLOGIQUE

Les accidents sanguins de la médication stovarsolique réalisent l'aspect classique des myéloses toxiques, donnant comme tableau clinique celui de la panmyélophtisie ou de l'aleucie hémorragique et non d'une agranulocytose pure.

Nous envisagerons d'abord d'un point de vue purement descriptif les symptômes cliniques et hématologiques, réservant pour le chapitre suivant l'évolution de la maladie et son pronostic.

SYMPTOMES CLINIQUES

Nous les grouperons en :

— phénomènes bucco-pharyngés,
— syndrôme hémorragique,
— syndrôme anémique,
— phénomènes toxi-infectieux.

Phénomènes bucco-pharyngés.

L'angine est un symptôme important ; cependant elle est loin de présenter des caractères cliniques constants et qui pourraient servir utilement au diagnostic. En fait, rien n'est plus variable que les aspects qu'elle peut réaliser et même dans quelques cas, les plus rares il est vrai, elle manque complètement. En général elle fait partie des signes de début et persiste souvent longtemps.

Du point de vue topographique, les amygdales sont souvent intéressées ; souvent aussi le voile du palais ; viennent ensuite les gencives, les lèvres, la muqueuse jugale, la langue. Les lésions restent souvent localisées, unilatérales, en particulier sur une amygdale ; d'autres fois elles sont bilatérales ou diffuses.

La physionomie clinique est variable :

— tantôt c'est une rougeur uniforme de la bouche, réalisant une stomatite, avec ou sans angine ;

— tantôt il existe un œdème important, boursouflant les amygdales, la luette, les muqueuses buccales, donnant à la bouche un aspect scorbutique ;

— d'autres fois encore, des fausses membranes, recouvrant une ou deux amygdales, font penser à tort à une angine diphtérique ;

— les lésions ulcéro-nécrotiques enfin, considérées comme l'élément le plus caractéristique des angines agranulocytaires, sont loin d'être constantes ici. Nous les avons retrouvées 4 fois décrites ; 2 fois il s'agissait d'ulcération nécrotique unilatérale des amygdales (obs. VII et XIII), une fois le processus siégeait sur la muqueuse jugale (obs. III), une fois sur le voile du palais (obs. XI). Ces lésions nécrotiques sont mutilantes, creusant en profondeur. Elles s'accompagnent souvent d'un œdème important de la région, mais sans phénomènes inflammatoires.

Classiquement, en effet, on n'observe jamais de suppuration. Dans une des observations cependant (obs. III), une otite survint à la quatrième semaine d'évolution, alors que les polynucléaires étaient à un taux de 12 % pour 2 à 3 000 leucocytes, donc relativement bas.

P.-Émile Weil, dans les deux observations qu'il a rapportées (V et VI), décrit une langue dépapillée, présentant l'aspect de la langue de Hünter ; dans les deux cas, il est

vrai, l'anémie était plus importante que de coutume, puisqu'il n'y avait que 1 000 000 de globules rouges environ par mm³, et, dans un cas, le tubage gastrique avait montré une achylie totale. (Et d'ailleurs, l'aspect assez particulier de ces deux observations, les met un peu en marge des autres, et il est permis de se demander si, dans ces deux cas, n'existait pas un authentique syndrôme biermérien associé).

En général, les ganglions angulo-maxillaires et carotidiens sont peu tuméfiés, peu sensibles, moins en tout cas que ne le comportent de telles lésions bucco-pharyngées quand elles s'accompagnent d'un état sanguin normal. Deux fois cependant (obs. VII et X), l'adénopathie était notable.

Les troubles fonctionnels sont importants :

— la fétidité de l'haleine est fréquemment décrite ;

— la dysphagie est d'observation courante (obs. VII, X et XIII).

— la douleur est marquée ;

- une fois, l'importance des lésions entraîna une paralysie du voile du palais et du trismus (obs. X).

Tels sont les signes qu'on observe au niveau de la bouche et du pharynx. Parfois, l'aspect étant trompeur et évoquant une angine diphtérique, un ensemencement est pratiqué ; mais la culture ne met pas en évidence le bacille de Klebs-Löffler. Ce symptôme négatif a déjà sa valeur. Un autre est beaucoup plus important par sa fréquence et l'orientation qu'il donne vers un trouble sanguin : ce sont les hémorragies bucco-pharyngées. Cela nous conduit maintenant à envisager le deuxième groupe de symptômes :

Syndrôme hémorragique.

On peut dire que l'existence de ce syndrôme hémorragique est constante puisque, 12 fois sur 13, nous l'avons

retrouvé, et, tant au point de vue clinique que pronostique, il mérite une place importante. Sa date d'apparition est variable mais, en général, il couvre toute l'évolution de la maladie ; attirant l'attention au début par du purpura et des gingivorragies, il ferme souvent le cycle par une hémorragie intestinale précédant de peu la mort.

Nous allons étudier en détail ses modalités cliniques :
Les hémorragies cutanées sont banales. Le purpura est signalé 11 fois :

— pétéchial, il siège plus volontiers sur l'abdomen, le thorax, quelquefois sur les lèvres, la langue et aussi aux extrémités des membres ;

— les ecchymoses se voient principalement aux membres, inférieurs en particulier, sur les cuisses et les jambes.

Mais bien souvent il est généralisé, couvrant tout le corps, pétéchial et ecchymotique.

On note aussi la tendance aux ecchymoses provoquées par choc et aux points de piqûres.

Parmi les hémorragies muqueuses :

les *gingivorragies* sont particulièrement fréquentes et souvent précoces :

— soit spontanées ; c'est un saignement plus ou moins continu des gencives, parfois abondant ; d'autres fois, au contraire, il ne s'agit que de quelques fuliginosités hématiques recouvrant les gencives ;

— soit provoquées ; et c'est souvent l'examen clinique qui les produit, pour un traumatisme qui peut être minime — aussi convient-il d'être particulièrement prudent, et, pour le traitement des lésions bucco-pharyngées, de rejeter les caustiques et les lavages à trop forte pression.

D'autres hémorragies muqueuses sont encore fréquentes :

— *hémorragies intestinales* (4 fois), et, comme déjà nous l'avons signalé, trois fois une grande hémorragie intestinale fut le prélude d'une terminaison rapidement fatale,

— *épistaxis* (2 fois).

— *hémoptysie et métrorragie* (1 fois).

— *l'hématurie* est signalée 3 fois.

— *une hémorragie rétinienne*, 1 fois, qui entraîna l'amblyopie.

En résumé la tendance hémorragique se manifeste de façons multiples, tantôt par des hémorragies muqueuses, tantôt par du purpura, le plus souvent d'ailleurs d'une manière globale. Elle marque fortement de son cachet particulier des agranulocytoses stovarsoliques.

Syndrôme anémique.

L'anémie, par contre, se montre dans l'agranulocytose stovarsolique d'une manière beaucoup plus discrète qu'il n'est accoutumé de la voir dans les autres myéloses toxiques.

Certes, la pâleur est presque toujours observée (7 fois), mais elle reste modérée. Dans l'observation VI, cependant, est notée « une pâleur cireuse » ; dans l'observation VII, « une pâleur extrême avec conjonctives bleuâtres ». En tout cas, ce symptôme reste discret en regard des accidents hémorragiques et aussi des phénomènes toxi-infectieux constituant le quatrième groupe de symptômes, que nous envisagerons maintenant.

Phénomènes toxi-infectieux.

Quoique variable dans ses modalités, *la fièvre* est l'élément le plus constant, puisqu'on la retrouve dans toutes les observations.

Elle demande cependant à être interprétée. Elle n'est pas toujours la traduction d'une infection surajoutée, surtout quand il s'agit d'une élévation thermique précoce et éphémère. La plus nette démonstration en est l'observation de Haberfeld et Rudolph ; elle apparaît alors uniquement liée aux réactions d'intolérance. Mais nous reviendrons ultérieurement sur ce point.

Il n'en reste pas moins qu'à un moment quelconque de l'évolution la fièvre s'allume, liée à d'autres phénomènes infectieux qui ne permettent aucun doute sur son origine. Tantôt elle s'élève brutalement, tantôt plus progressivement ; parfois elle n'apparaît qu'à la période terminale. Elle revêt tous les types, sans qu'il soit possible d'en donner un pour plus particulièrement fréquent : oscillante, hectique, en plateau, et, d'ailleurs, ne traduisant que l'infection secondaire, elle en épouse les modalités, et ne peut présenter aucun caractère spécifique à la maladie elle-même. Mais souvent elle présente des rémissions et des reprises brutales, inexplicables. C'est une température capricieuse, mais tenace et qui domine l'évolution. Son degré est variable, parfois elle ne s'élève que moyennement, à 38°, 38°5 et reste à ce niveau longtemps (obs. IV, V, VI et XII), parfois elle atteint et dépasse 40° (obs. VII, XI et XIII), et souvent c'est une telle montée en flèche à 40° qui précède la mort.

Un *cortège symptomatique* banal accompagne cette fièvre :

— malaise, frissons, asthénie souvent très marquée et durable ;

— herpès buccal (obs. VI) ;

— phénomènes nerveux qui sont plutôt d'ordre dépressif : céphalée, prostration, torpeur, coma (obs. III, VI et XIII) — troubles psychiques (obs. VI) — délire avec carphologie (obs. XIII) ;

— l'asthénie cardio-vasculaire est fréquente : le pouls est rapide, à 120, 130 — la tension artérielle peu élevée

à 11/6 en moyenne — dans l'observation III on nota l'existence d'un galop et, à l'électrocardiogramme, des signes de myocardite diffuse — dans l'observation VII, existaient des souffles systoliques à tous les orifices ;

— les manifestations digestives se traduisent souvent par de la diarrhée.

Des *phénomènes infectieux locaux* se voient parfois en cours d'évolution :

— furoncles (obs. III et VI) ;

— abcès par injections (obs. VI et X).

Les *urines* sont rares, foncées, et parfois contiennent de l'albumine (obs. VII et X), mais jamais l'azotémie ne dépassait 0 gr. 50 et l'intégrité rénale est habituelle.

Assez souvent existe une dyspnée d'effort ou *sine materia*. Enfin des *hémocultures* ont été pratiquées chez 4 malades (I, III, VI, VII) et se sont constamment montrées négatives.

Symptômes accessoires.

L'examen complet a, en outre, montré dans ces 13 cas que :

— les *ganglions* sont, en règle générale, indemnes (dans l'observation III les ganglions sont cependant signalés comme « modérément hypertrophiés ») ;

— le *foie* est de volume normal ; l'ictère n'est pas noté, mais dans un cas il y avait de l'urobilinurie (obs. VII). Cette absence d'ictère est curieuse car, d'une part, Schultz le donnait comme un symptôme habituel de l'agranulocytose, et, d'autre part, l'arsenic étant un poison du foie, on aurait pu s'attendre à l'observer ici comme témoin de l'atteinte hépatique ;

— la *rate* demeure impalpable, sauf dans un cas

(obs. XI), où « la rate est grosse et son volume varie d'un jour à l'autre ».

* * *

De cette étude clinique, il résulte que l'agranulocytose stovarsolique ne diffère pas essentiellement des autres myéloses toxiques sauf, peut-être, sur un point : la prédominance des phénomènes infectieux et hémorragiques sur les signes d'anémie ; et cela correspond d'ailleurs très exactement aux données fournies par l'examen hématologique que nous allons maintenant envisager.

ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE

Aux notions plus ou moins mouvantes et non spécifiques de la clinique, le contrôle hématologique apporte un soutien de grande valeur. Numération, hémogramme, myélogramme, exploration de la crase sanguine, tels sont les examens qui permettront d'établir avec certitude le diagnostic, de suivre l'évolution et, dans une certaine mesure d'aider à l'établissement du pronostic. Encore faut-il insister sur la nécessité d'examens complets et répétés qui seuls seront réellement concluants, à condition d'apporter dans leur lecture plus de souplesse que de rigueur mathématique.

Nous passerons donc en revue successivement :
— l'étude du sang périphérique ;
— l'étude de la crase sanguine ;
— l'étude du myélogramme ;

en nous fondant essentiellement sur les observations où ces examens ont été le plus étudiés (obs. III, IV, V, VI, VII, X, XI, XII et XIII).

D'autre part, afin de rendre plus lisibles les quelques sta-

tistiques que nous donnons, les nomenclatures changeantes des divers éléments sanguins ont été unifiées et simplifiées. Ainsi nous rangerons sous la rubrique « lymphocytes » tous les lymphocytes, qu'ils soient petits, moyens ou grands et aussi les moyens mononucléaires dont il est notamment question dans l'observation V, tandis que les grands mononucléaires qui figurent dans cette même observation sont assimilables aux « monocytes ».

Les chiffres que nous prendrons sont ceux qui correspondent aux examens faits au début de la période d'état, avant toute médication et alors que l'évolution reste encore incertaine. Les modifications de la formule sanguine et la valeur pronostique qu'on a voulu donner à la relative abondance de certains éléments, seront envisagées dans le chapitre suivant : *évolution et pronostic.*

La présente étude est donc purement *analytique.*

Sang périphérique.

I. *Les leucocytes.*

Au point de vue quantitatif, les chiffres moyens de la période d'état sont assez variables d'une observation à l'autre. Ainsi, sur 10 observations, le nombre total de leucocytes était environ ;

— de 4 500 dans 1 cas (obs. VI)
— de 3 000 dans 2 cas (obs. V et VII)
— de 2 000 dans 2 cas (obs. III et IV)
— de 1 500 dans 2 cas (obs. X et XII)
— de 1 000 dans 2 cas (obs. IX et XI)
— de 250 dans 1 cas (obs. XIII).

Donc, le nombre des leucocytes est toujours inférieur à la normale, mais se situe sur une échelle étendue, allant de 250 à 4 000 leucocytes.

Au point de vue qualitatif, l'hémogramme montre que cette diminution des globules blancs est due pour la plus grande part à la granulopénie.

1° *Polynucléaires.*

Le tableau suivant tiré des premières numérations de 10 observations servira de base :

OBSERVATIONS	III	IV	V	VI	VII	IX	X	XI	XII	XIII
Jour par rapport au début clinique.....	10e	18e	13e	14e	20e	?	6e	6e	5e	8e
Leucocytes.....	2 000	2 300	3 000	4 600	3 000	1 100	1 500	800	1 600	240
Polynucléaires.....	8 %	5 %	44 %	56 %	29 %	9 %	14 %	3 %	1 %	2 %
P. neutrophiles.....	7 %	5 %	42 %	56 %			12 %			
P. éosinophiles.....	1 %	0 %	2 %	0 %			2 %			
P. basophiles.....	0 %	0 %	0 %	0 %			0 %			
Nombre total poly par mm³....	160	115	1 320	2 576	870	99	210	24	16	4,8

Quelles conclusions tirer de ce tableau?

a) le pourcentage des polynucléaires est assez variable, quoique toujours bas, puisqu'il varie entre 1 et 56 %. Néanmoins, sur les 10 observations, 7 fois ce chiffre était inférieur à 15 % ;

b) le nombre total de polynucléaires par mm³ rend peut-être mieux compte de cette diminution : il varie entre 4,8 et 2 576, alors que le chiffre normal oscille entre 3 500 et 5 500 environ.

Il est évident que la valeur de ces examens dépend grandement de deux facteurs :

— la rapidité d'installation du syndrôme,

— la date à laquelle a été pratiquée la première numération par rapport au début réel de l'affection. Pour mieux situer ces chiffres, nous avons donné le jour de la numération par rapport au début clinique, bien que souvent imprécis, de la maladie.

c) les granulocytes sont composés presque exclusivement de polynucléaires neutrophiles. Les polynucléaires éosinophiles sont ou absents ou à un taux de 1 à 2%. Les polynucléaires basophiles sont encore plus rarement observés. Ils sont donc en valeur absolue également très diminués.

En résumé : les polynucléaires, presque uniquement composés de neutrophiles, sont à un taux très inférieur à la normale, en général inférieur à 15% ou encore à 200 par mm³.

Au point de vue morphologique : l'observation VII, d'autre part, montre qu'il y a déviation à gauche de la formule d'Arneth.

2° *Mononucléaires.*

C'est encore un tableau d'ensemble de toutes les observations qui donnera les renseignements les plus précis :

OBSERVATIONS	III	IV	V	VI	VII	X	XI	XII	XIII
Jour par rapport au début clinique	10e	18e	13e	14e	20e	6e	6e	5e	8e
Leucocytes	2 000	2 300	3 000	4 600	3 000	1 500	800	1 600	240
Lymphocytes	77 %	88 %	49 %	35 %	61 %	77 %	95 %	94 %	95 %
Monocytes	10 %	7 %	6 %	9 %	3 %	8 %	1 %	3 %	
Nombre total lympho / mm³.	1 540	2 024	1 470	1 610	1 830	1 115	760	1 504	228
Nombre total monocytes / mm³.	200	161	180	414	45	120	8	48	

a) le pourcentage des *lymphocytes* est élevé, de 35 à 95 %, mais leur nombre par mm^3 varie en fait assez peu (de 760 à 2 024) et reste subnormal quoique un peu inférieur (normalement de 1 500 à 2 500 environ). Rappelons que nous avons assimilé pour plus de commodité les moyens mononucléaires aux lymphocytes.

Au point de vue morphologique il s'agit de lymphocytes normaux adultes (une fois seulement existaient 2 % de lymphocytes jeunes, obs. VI, numération du 10/8).

b) Le pourcentage des *monocytes*, au contraire, est beaucoup plus variable, de 1 à 10 %, et, en valeur absolue par mm^3, de 8 à 414 (normalement de 300 à 600 par mm^3), ce qui donne un nombre inférieur à la normale.

Au point de vue morphologique ils sont normaux.

3° *Eléments anormaux de la série blanche.*

Ils sont assez peu caractéristiques et rares.

— *Dans la série granuleuse :* les observations VI, VII, X, XI, XII et XIII signalent de façon transitoire le passage dans le sang de cellules immatures de la série granulocytaire, myélocytes et promyélocytes, à un taux ne dépassant pas habituellement 1 à 2 %. Dans l'observation III existaient « quelques formes anormales de polynucléaires avec granulations toxiques et vacuolisation ».

— *Parmi les mononucléaires :* les cellules immatures sont exceptionnellement signalées. Cependant il y avait 6,9 % de lymphoblastes dans le cas VII à la numération du 9/7. On voit encore quelques formes anormales ou difficiles à classer avec précision : mononucléaires à protoplasme granuleux ou foncé (obs. VI), mononucléaires multilobés (obs. VII).

— *La cellule de Türk* n'est signalée que dans une observation (VII) à un taux de 5,5 % et 2,5 %.

— *Les plasmocytes* apparaissent dans l'observation X à un taux de 2 à 9 %.

En résumé : les granulocytes sont très diminués — les lymphocytes sont en quantité sensiblement normale — les monocytes sont plutôt diminués mais à un taux variable — les cellules anormales sont rares et en nombre peu élevé — les lames de sang sont d'une grande monotonie, on y trouve surtout des lymphocytes, avec de-ci de-là, quelques rares polynucléaires et monocytes.

II. *Les globules rouges.*

Voici encore un tableau, fait des premières numérations des 10 observations :

OBSERVATIONS	III	IV	V	VI	VII	IX	X	XI	XII	XIII
Hématies	3.285 M*	2,88 M	1.59 M	1,31 M	1,5 M	2,8 M	2,9 M	4,02 M	3,98 M	3.82 M
Hémoglobine	norm.	60 %	34 %	50 %	40 %		60 %	80 %	80 %	
Valeur globulaire	1	1	1,07	1,9	1,3		1	1	1,3	

3 fois il y avait environ 1500000 globules rouges
4 — 3000000 —
3 — 4000000 —

L'anémie existe donc, mais peu intense, en comparaison de l'atteinte des autres éléments sanguins ; la valeur globulaire est voisine de 1, c'est une anémie orthochrome ; c'est une anémie sans caractères bien particuliers : l'anisocytose et la poikilocytose sont signalées 2 fois (obs. V et VI), la polychromatophilie une fois (obs. VI) ; les réticulocytes et

*3,285 M = 3.285.000.

hématies granuleuses sont exceptionnelles et à un taux très bas (0,1 de réticulocytes dans l'observation III, 3 ou 4 hématies granuleuses sur toute la lame dans l'observation VII) ; les hématies nucléées sont signalées une seule fois et au taux de 1 % (obs. V).

Donc, l'examen hématologique confirme les constatations cliniques : l'anémie est très peu importante, elle est isochrome et peu plastique. Nous verrons qu'elle change peu au cours de l'évolution, pouvant cependant s'intensifier à l'approche de la mort.

Crase sanguine.

Voici encore un tableau :

OBSERVATIONS	III	IV	V	VI	VII	XI	XII	XIII
Plaquettes	0	26 00	98 000	65 000	0	36 000	128 000	0
TS	60′		22′	20′	7 h.		norm.	40′
TC	6,5′		9′	20′	20		norm.	40′
Rétroaction du caillot			0	0	0			0
S. lacet		+	—	+	+		+ —	

duquel il résulte ceci que :

— les plaquettes sont constamment diminuées et, dans un tiers des cas, absentes ;

— le temps de saignement dans les 6 observations où il fut recherché était 5 fois sur 6 considérablement augmenté,

— le temps de coagulation est dans la moitié des cas normal, dans l'autre moitié légèrement augmenté ; mais le caillot est irrétractile dans tous les cas (4/4) ;

— enfin le signe du lacet est positif dans les 3/4 des cas ;
— la résistance globulaire était légèrement diminuée dans l'observation VI (5,8 et 2,8) mais un seul cas est insuffisant pour conclure.

En résumé : les troubles de la crase sanguine sont importants, constants, et s'apparentent au syndrôme capillaro-plaquettaire. Cela cadre bien avec l'observation clinique.

Myélogramme.

De l'étude du myélogramme qui a été faite dans 9 observations (III, IV, V, VI, VII, IX, X, XI et XII), il résulte :

1° *Dans la série granuleuse.*

Les polynucléaires sont en règle générale absents ou très peu nombreux :
— 7 fois il n'y en a pas, ou ils sont très rares, quelques-uns dégénérés ;
— 2 fois ils sont en proportion notable (28 % dans l'observation V, 9 % dans l'obs. VI) et c'est encore là un caractère qui singularise ces deux observations.

Les cellules plus jeunes, promyéclocytes, myélocytes, métamyélocytes sont également très rares ou absentes, avec encore 2 exceptions dans les observations V et VI.

Il y a donc atteinte globale des éléments de la série granuleuse à toutes ses générations. Il est évident que, suivant la date à laquelle est pratiqué le myélogramme et suivant la brutalité de la maladie, on pourra avoir des aspects différents :
— atteinte plus marquée des éléments mûrs si le myélogramme est pratiqué tôt pour un syndrôme aigu ;
— atteinte globale si le myélogramme est plus tardif ;

— réapparition de formes jeunes, myélocytiques, en cas de régénération.

2° *Série rouge.*

Les érythroblastes sont peu nombreux quoique moins nettement diminués que les éléments de la lignée myélocytaire.

3° *Les megacaryocytes* sont constamment absents.

4° *Les cellules souches* sont habituellement diminuées ou absentes.

5° *Parmi les éléments mononucléés*, lymphocytes et monocytes prédominent, mais d'une façon toute relative, le chiffre total étant malgré tout diminué.

On trouve encore : des noyaux lymphocytaires nus qui sont des éléments du système réticulo-endothélial.

De même sont relativement augmentés : les plasmocytes, les histiocytes, les macrophages, tous éléments appartenant au tissu mésenchymateux fixe et ayant mieux résisté au toxique que le tissu myéloïde.

En résumé : c'est l'aspect des myéloses toxiques : moelle désertique, où on trouve seulement quelques érythroblastes et une réaction réticulo-lympho-plasmocytaire.

*
* *

De cette étude clinique et hématologique, il résulte que l'agranulocytose stovarsolique ne diffère pas essentiellement des autres myéloses toxiques. Comme chez elles trois syndrômes majeurs résument les caractéristiques de cette affection :

— un syndrôme granulopénique qui tient sous sa dépen-

dance les phénomènes toxi-infectieux et nécrotiques observés cliniquement ;

— un syndrôme anémique qui rend compte de la pâleur ;

— un syndrôme thrombopénique qui, pour une bonne part, explique les phénomènes hémorragiques et purpuriques.

Mais une note originale semble appartenir en propre à l'origine stovarsolique de la maladie :

— dans la prépondérance réciproque des différents syndrômes, l'anémie, ici, tient une place beaucoup moindre que dans la plupart des autres myéloses toxiques ;

— la granulopénie tient une place importante, mais ne se distingue en rien de celle observée pour d'autres étiologies ;

— le caractère dominant et le plus constant est constitué : cliniquement par l'importance des phénomènes hémorragiques et purpuriques, hématologiquement par une thrombopénie intense certes, mais qui ne représente qu'un élément d'un trouble plus profond de la crase sanguine, nettement orienté dans le sens d'un syndrôme capillaro-plaquettaire.

Ces valeurs différentes prises par chacun des trois syndrômes, nous allons les retrouver, dominant l'évolution de la maladie et conditionnant entièrement son échéance.

II

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

ÉVOLUTION

Début.

Un premier point à préciser est la date de début par rapport au traitement stovarsolique. La confrontation de 11 observations où ces dates sont indiquées permet de constater que sur ce point aucune règle ne peut être donnée, les premières manifestations cliniques étant apparues dans un délai de 6 jours à 2 mois après le début du traitement : 4 fois au cours de ce traitement, 7 fois dans les 5 jours à un mois et demi qui ont suivi son arrêt.

Donc, dans un délai imprévisible après le début du traitement stovarsolique, vont survenir les premières manifestations témoignant de l'atteinte des éléments hématopoiétiques et qui motiveront l'examen sanguin.

Ces symptômes initiaux, comment se manifestent-ils en général?

I. — Dans le tiers des cas le début fut brutal, en pleine santé apparente, marqué par une élévation thermique à 39°-40°, une dépression intense, souvent du purpura, des gingivorragies, une angine.

II. — Dans la moitié des cas il fut plus progressif et c'est

en une à quatre semaines que se constitua le tableau clinique.

Le plus souvent le premier symptôme est une asthénie progressive et vite considérable.

Simultanément ou peu de jours après, apparaît une éruption purpurique, d'abord discrète, puis qui s'étend, s'accompagne de gingivorragies, de fièvre, de dysphagie, de pâleur ; et, ainsi chaque jour le tableau s'enrichit.

III. — D'autres fois quelques symptômes discrets avaient marqué le début (petite éruption purpurique, pâleur, fatigue, fébricule) et tout serait peut-être rentré dans l'ordre si une reprise malheureuse du traitement stovarsolique n'avait déclenché une accentuation brutale de ces manifestations (en particulier obs. VI et IIX).

Tels sont les troubles de début. Leur groupement : purpura, gingivorragies, asthénie, syndrôme infectieux avec angine et fièvre, sera vite assez caractéristique pour inciter à un examen sanguin. Cette première numération qui va confirmer le diagnostic soupçonné, nous l'avons déjà étudiée au chapitre précédent.

Évolution.

Cliniquement, l'évolution ne présente rien de bien particulier. Les phénomènes bucco-pharyngés persistent en général. Le syndrôme hémorragique se complète ou s'atténue suivant les cas et l'issue de la maladie. Dans les cas d'évolution mortelle l'anémie s'installe parfois avec un certain retard et s'exagère à l'approche de la mort.

Les phénomènes infectieux sont capricieux, la température dessine une courbe discontinue avec des chutes et des reprises brutales, à l'origine desquelles on ne trouve souvent aucune cause évidente ; mais parfois cependant :

— un épisode infectieux local : reprise de l'angine, furoncle, abcès aux points d'injection (obs. VI et X), otite (obs. III) ;

— une infection générale ; et la température hectique, la rapidité du pouls, la prostration, la sécheresse de la langue, les urines rares, le facies excavé, l'état général qui décline brusquement, font présumer, malgré une hémoculture souvent négative, une septicémie qui, dans bon nombre de cas, sera le prélude à une issue fatale.

Les examens sanguins, mieux que la symptomatologie clinique, permettront de suivre les étapes évolutives. Huit observations : III, V, VI, VII, X, XI, XII et XIII, sont assez riches en numérations pour qu'on puisse étudier les courbes évolutives des différents éléments figurés du sang.

I. — *Les cas à évolution favorable* (III, V, et XII).

Le chiffre leucocytaire total était nettement et progressivement croissant. Partant de 2 000, de 3 000 et de 1 600, il fallut néanmoins 5 mois pour revenir à un taux normal dans les deux premiers cas, un mois seulement dans le troisième.

La courbe des polynucléaires suivit la même progression ascendante, et, précédant la guérison, les éosinophiles réapparurent dans le sang dans 2 cas (obs. V avec 3 % d'éosinophiles, obs. XII avec 7 %).

La courbe des éléments mononucléés, aussi bien lymphocytes que monocytes, baissa au fur et à mesure que se multipliaient les polynucléaires, confirmant par là que leur quantité totale subit peu de variation.

Quant aux globules rouges, deux fois (obs. III et V) il y avait au départ une anémie qui se répara progressivement

et complètement ; une fois (obs. XII) le chiffre des globules rouges resta normal d'un bout à l'autre de l'évolution.

Enfin les plaquettes, dans deux cas sur trois, augmentèrent régulièrement de nombre.

II. — *Les cas d'évolution mortelle* (VI, VII, X, XI et XIII).

Dans ces cinq cas, la quantité globale des leucocytes resta presque inchangée durant toute l'évolution.

Quatre fois sur cinq le taux des polynucléaires baissa progressivement, une fois il y eut une ébauche de réparation vite déçue. L'éosinophilie fut nulle de façon constante avec épisodiquement un taux de 1 %.

En contre-partie les courbes des éléments mononucléés étaient ascendantes ; celles des monocytes, en particulier, avec 3 fois sur 5 une diminution rapide précédant la mort.

Les globules rouges varient peu ; on n'enregistre pas de différence, du début à la fin, de plus de 500 000 à 1 000 000 ; et cette chute, quand elle existe, est tardive et précède de peu la mort.

Quant aux plaquettes elles ont toujours disparu.

Tels sont, dans les grandes lignes, les caractères dominants de cette évolution, relativement rapide dans les cas mortels, souvent longue et traînante au contraire pour une restauration complète, et qui, d'autre part, fait preuve d'une indépendance assez grande et quelque peu décevante à l'égard des traitements appliqués.

Terminaison.

Dans les cas à évolution favorable, la guérison complète

est souvent longue à obtenir ; 2 fois il fallut attendre 5 à 7 mois pour une restauration sanguine intégrale (obs. III et V) ; 3 autres fois elle fut plus rapide, en 15 jours à 2 mois (obs. II, VIII et XII).

Dans tous les autres cas, la mort survint dans un délai allant de 3 jours à 2 mois, et, le plus habituellement en 2 à 3 semaines (obs. IV, VII, IX, X et XIII).

D'après les 13 observations, l'évolution est mortelle dans 70 % des cas.

Précédant de peu la mort, presque toujours, la température, si elle n'était pas déjà élevée, subit une montée en flèche à 40°, la pâleur est extrême, la diarrhée apparaît, les hémorragies s'intensifient et c'est souvent à ce moment que, pour la première fois, une grande hémorragie intestinale survient (obs. VI, VII, XIII). La conscience peut être intacte, ou bien le malade meurt avec des troubles psychiques, une torpeur croissante semi-comateuse.

PRONOSTIC

De cette évolution, que peut-on retenir qui puisse aider à l'établissement d'un pronostic?

Passons en revue les éléments considérés comme classiques :

I. — *Importance de la neutropénie.*

— dans 3 cas mortels (X, XI et XIII) il y avait moins de 1 500 globules blancs ;

— dans 2 cas guéris (III et V), 2 000 et 3 000 globules blancs.

Donc, dans une certaine mesure, cet élément peut être pris en considération.

Néanmoins, dans 2 autres cas (VI et VII) où il y avait 3000 et 4600 globules blancs, la mort survint et, dans un cas (XII) où il y avait 1 600 globules blancs, la guérison fut obtenue.

Ce test apparaît donc comme insuffisant.

II. — *Taux des éosinophiles et des monocytes.*

A chacun d'eux s'attache une valeur d'ordre différent :

— les monocytes pouvant être considérés comme des éléments de remplacement — quoique médiocres — des polynucléaires, leur relative conservation permet, théoriquement, d'espérer une suppléance temporaire aux fonctions des granulocytes ;

— les éosinophiles, au contraire, quand ils réapparaissent dans le sang à un taux convenable, font entrevoir une reprise de plasticité de la moelle. Nous avons vu qu'il en était ainsi dans 2 cas sur 3.

III. — *Éude du myélogramme.*

Cet examen n'ayant été pratiqué qu'une fois pour chaque cas, il est difficile de conclure, mais il est logique de penser que c'est surtout l'évolution du myélogramme qui peut donner les plus utiles renseignements. Par exemple : un taux moyen de myélocytes dans la moelle est de peu de valeur, alors qu'il pourrait faire présager une issue favorable si, 8 jours avant, il était nul.

IV. — *Phénomènes infectieux.*

Certes, la survenue d'une septicémie grève lourdement un pronostic déjà sombre ; mais l'évolution ne dépend pas uniquement de l'infection secondaire puisque, dans les plus récentes

observations (X, XI et XII) où le traitement pénicillé fut mis en œuvre, la mort n'en survint pas moins dans 2 cas sur 3.

En résumé, chacun de ces éléments pris à part n'a qu'une valeur limitée ; le pronostic est complexe à établir, presque toujours impossible. Il ne peut être envisagé en se fondant sur un seul élément, mais c'est la note évolutive qu'il faut saisir, en s'attachant plus particulièrement :

— à l'accroissement progressif et régulier du taux des granulocytes neutrophiles et éosinophiles ;

— à la réapparition et à l'augmentation du taux des plaquettes ;

— à la reprise, même discrète, de la plasticité de la moelle osseuse.

Même alors le pronostic reste incertain, et, en présence d'une agranulocytose, c'est toujours au pire qu'il faut s'attendre, car une amélioration, même durable, ne permet jamais d'assurer qu'il n'y aura pas de récidives.

*
* *

La conclusion à tirer de cette étude évolutive et pronostique des agranulocytoses post-stovarsoliques sera franchement pessimiste étant données :

— d'une part leur gravité (70 % de cas mortels),

— d'autre part les difficultés qu'on rencontre dans l'établissement d'un pronostic.

Mais encore ici il convient de redire, quant à ce pronostic, qu'il est fonction beaucoup plus de l'atteinte des granulocytes et des plaquettes que des globules rouges.

III

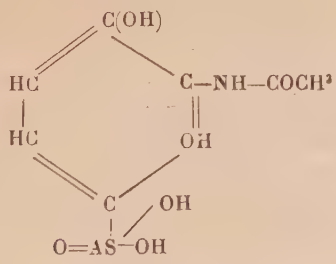
ÉTIOLOGIE

Deux éléments sont à étudier : — le Stovarsol,
— le terrain.

LE STOVARSOL.

C'est l'acide 4 oxy-3 acétylamino-phényl-1 arsinique, introduit en France par FOURNEAU, LEVADITI et NOVARRO-MARTIN pour sa grande activité contre les protozooses, jointe à une beaucoup moins grande toxicité que les arsenicaux trivalents.

Sa formule développée est la suivante :



C'est une poudre blanche, très peu soluble dans l'eau, contenant 27,2 % d'arsenic pentavalent. Son sel de soude, très soluble dans l'eau, permet l'administration parentérale.

Ses indications sont les parasitoses intestinales avec, en premier chef, l'amibiase. On l'utilise aussi dans la Syphilis,

le Pian, le Typhus récurrent, les associations fuso-spirillaires, le Paludisme. On l'a même prescrit comme tonique général. Le Stovarsol sodique se donne dans la Paralysie générale.

Comme contre-indications : les affections graves du foie, les troubles de la perméabilité rénale et surtout les maladies du nerf optique et de la rétine, la névrite optique comptant comme un des accidents les plus à craindre.

Mais, dans l'ensemble, on s'accorde pour attribuer au Stovarsol une toxicité réduite, très inférieure en tout cas à celle des arsenicaux trivalents.

Les doses habituellement prescrites sont de l'ordre de 25 à 50 centigrammes par jour, à raison de 1 à 2 comprimés de 0 gr. 25, pendant 4 jours, suivis de 3 à 4 jours de repos. Ce traitement est poursuivi plusieurs semaines mais sans dépasser en général une dose totale de 10 grammes.

*
* *

Si on en juge par les observations citées, les accidents agranulocytaires apparurent pour des doses variables, allant de 2 à 3 grammes jusqu'à 15 grammes, mais, le plus souvent, de l'ordre de 4 à 5 grammes. Ces doses, qui semblent minimes, *sont donc trop fortes* et il y aurait intérêt à s'en tenir à des doses bien inférieures qui, d'ailleurs, semblent avoir le même effet thérapeutique.

Cependant un fait est troublant et appelle quelques éclaircissements :

— le traitement par le Stovarsol buccal comporte des doses totales de 5 à 10 grammes,

— avec le Stovarsol sodique le malade reçoit des injections de 1 gramme, soit 21 grammes par série... et pourtant, d'après les observations publiées, l'agranulocytose au

cours du traitement par le Stovarsol sodique ne représente qu'une proportion de 7,5 % de l'ensemble des cas dus au Stovarsol. Peut-être moins répandu que le Stovarsol buccal, le traitement par le Stovarsol sodique n'en a pas moins été utilisé dans plusieurs milliers de cas de Paralysie générale et, comme, d'autre part, il utilise des doses beaucoup plus importantes, cette proportion reste inexplicable si on s'en tient au seul argument de toxicité.

D'autre part, le fait que ces accidents surviennent souvent au cours d'une deuxième ou troisième série de Stovarsol buccal ne peut jouer pour expliquer cette moindre toxicité du Stovarsol sodique, puisqu'une des caractéristique mêmes de la thérapeutique de la Paralysie générale est de comporter plusieurs séries à raison de 3 par an environ.

Il est possible qu'il faille en chercher l'explication dans la voie d'absorption du médicament :

— la voie parentérale favorisant sa dispersion rapide dans toute l'économie ;

— la voie digestive concentrant la totalité du produit dans le système porte et de là dans le foie, où il est possible qu'un trouble du métabolisme intervienne (dédoublement, réduction enlevant 2 valences, défaut de sulfo-conjugaison) et libère un composé plus toxique.

Il s'agit là de suppositions que seule une investigation chimique approfondie pourrait démontrer.

Peut-être aussi la *qualité* du malade peut-elle apporter un élément et cela conduit à compléter l'enquête étiologique par l'étude du terrain.

Le terrain.

Deux fois sur trois il s'agit de femmes et, en cela, l'agranulocytose stovarsolique semble obéir à la règle.

L'âge paraît un facteur négligeable, allant de 7 à 63 ans.

Plus intéressante est l'étude du *passé pathologique* de ces malades :

— Du point de vue sanguin il est rare de retrouver des antécédents et, en dehors du cas assez particulier de Haberfeld et Rudolph (obs. II) où l'agranulocytose fit suite à un traitement par le Spirocide pour une angine lymphocytaire, il est habituel de voir signaler l'absence de tare sanguine, en particulier hémorragique. Cependant, dans les cas les plus nombreux, où le Stovarsol fut donné pour de la diarrhée, il était assez fréquent que cette diarrhée fût hémorragique ; dans l'observation XII même, c'est à la suite d'une importante hémorragie intestinale que s'installa la diarrhée.

— Du point de vue digestif, l'investigation étiologique est beaucoup plus fertile : en effet, en dehors du cas II que nous venons de citer, du cas III où le Stovarsol fut donné comme médicament antisyphilitique et du cas VII où c'était comme tonique général, toutes les autres fois, soit dans 9 cas, on prescrivit le Stovarsol buccal pour des phénomènes diarrhéiques. Or, jamais les examens de laboratoire ne vinrent prouver l'origine parasitaire de ces diarrhées.

Rapportant les cas IX, X et XI à la Société d'Hématologie, J. Mallarmé disait : « L'étude des troubles digestifs démontre aussi que la diarrhée n'était sûrement pas parasitaire, mais une diarrhée spasmo-exsudative d'intolérance, chez des malades qui, toutes, étaient des hépatiques, avec urticaire, migraine et algies diverses. Dans la première observation (obs. IX), le Stovarsol avait d'ailleurs provoqué précocement du prurit et des éruptions. *J'insiste d'ailleurs sur ce fait que les sujets atteints d'insuffisance hépatique et présentant des réactions d'allergie diverses, colitiques, cutanées, algiques ont, très souvent, spontanément, une tendance à l'hypogranulocytose.* »

A l'appui de cela on peut encore joindre deux autres observations antérieures :

— dans l'observation VI, il s'agit d'un homme présentant des phénomènes diarrhéiques intermittents, mais aussi très souvent des poussées de furonculose ;

— la femme de l'observation VIII, suspecte de dysentérie, était depuis 15 ans traitée pour prurit vulvaire.

Il semble donc légitime d'accorder une place importante, dans la genèse de ces accidents, au caractère spasmo-exsudatif, réactionnel, de la diarrhée, qui, par elle-même d'ailleurs, ne constitue qu'un des éléments d'un terrain allergique, intolérant, à multiples manifestations.

Mais nous débordons ici la question de l'étiologie pour tomber dans le domaine beaucoup plus complexe de la pathogénie qu'il nous reste à envisager.

IV

PATHOGÉNIE

Plusieurs théories s'affrontent pour expliquer le mécanisme de l'agranulocytose médicamenteuse. Peut-être leur opposition n'est-elle que théorique, et il est possible que chacune, jouant pour une série de cas particuliers ayant pour origine un même groupe de produits chimiothérapiques, soit individuellement acceptable, sans que pour cela, par généralisation, on puisse lui demander d'expliquer tous les cas. Aussi tenons-nous dès maintenant à préciser que nos conclusions ne sortiront pas du cadre de l'agranulocytose provoquée par le Stovarsol.

Le terme de pathogénie englobe en fait deux choses :

— d'une part, un phénomène général, infectieux, toxique, anaphylactique par exemple, et qui se retrouve dans toutes les branches de la pathologie ;

— d'autre part, un mécanisme intime, directement moulé sur les faits, qui en explique le déroulement à l'échelle histo-chimique.

*
* *

Trois mots résument les discussions classiques sur la pathogénie générale de l'agranulocytose médicamenteuse : *toxicité — intolérance — sensibilité.*

En ce qui concerne le Stovarsol, que peut-on penser de la théorie toxique?

Les doses totales varient entre 1 à 2 grammes et 15 grammes ; or, aucune relation n'existe entre l'importance de la dose et la gravité du cas :

— les malades III et V guérirent malgré 14 et 10 grammes de Stovarsol ;

— les malades I, IV et XI moururent, bien que la dose fût de moins de 5 grammes.

Et cependant l'action d'un toxique en général est proportionnelle à la quantité absorbée et de même ordre pour tous les sujets. Ce n'est pas le cas ici ; il ne s'agit donc pas de *toxicité vraie*.

Il est vraisemblable que l'action intime, agressive, du Stovarsol ou d'un de ses dérivés métaboliques, sur les éléments cellulaires, chimiques ou nerveux chargés d'assurer la régulation de l'hématopoièse, est d'ordre toxique ; mais à l'échelle physio-pathologique générale on ne saurait parler d'intoxication.

L'expérimentation non plus n'a jamais confirmé la théorie toxique ; cependant, ayant été faite avec d'autres produits que le Stovarsol, on ne peut honnêtement en tirer de conclusion rigoureuse pour ce cas, mais tout au plus s'en inspirer. Rappelons à ce sujet ce que dit le professeur Loeper dans son article « l'agranulocytose médicamenteuse » (in Thérapie) : « L'expérimentation sur le chien, sur le lapin, d'Hoffmann avec le Pyramidon, ne donne que rarement une agranulocytose, passagère et discrète. Il est vrai qu'il suffit qu'elle existe. Mais le plus intéressant c'est qu'elle peut se renouveler, s'accentuer, s'aggraver, se fixer à une seconde prise, même discrète et lointaine. »

Nous avons déjà lourdement appuyé sur la notion d'un terrain particulier, sur l'importance et la fréquence de cet

habitus réactionnel chez les sujets faisant de l'agranulocytose au Stovarsol. Aussi est-ce tout naturellement qu'on est conduit à parler d'*intolérance, de sensibilité individuelle ou acquise.*

L'intolérance est un mot très général, englobant aussi bien des réactions brutales, explosives, éphémères que plus tardives, plus prolongées. En principe, ces phénomènes cessent quand cesse elle-même la cause provocatrice et il peut sembler curieux de parler d'intolérance pour des accidents survenant parfois 15 jours, un mois après l'arrêt du traitement. En fait, on peut concevoir que, des multiples réactions qu'entraîne une intolérance médicamenteuse, certaines soient silencieuses. D'autre part, la réaction, surtout s'il existe une prédisposition organique, peut dépasser son but, « se fixer », « cristalliser, » et pour son propre compte évoluer comme une maladie qui n'a plus rien à voir avec l'intolérance. Un eczéma allergique n'en est pas moins un eczéma et il peut durer fort longtemps après que la cause provocatrice a été supprimée, et, des paupières ou des mains, s'étendre à tout le corps. Rien n'empêche de penser que le dérèglement initial, peut-être minime, du système régulateur de l'hématopoièse, soit le fait d'une intolérance, mais que, évoluant pour son propre compte, il aboutisse 15 jours après à cette maladie grave qu'est l'agranulocytose.

Or, pour se produire, l'intolérance demande deux éléments : un *réactogène*, un *sujet réceptif.*

Réactogène, le Stovarsol l'est bien et ses manifestations d'intolérance « bruyantes », sont connues :

— les plus précoces sont la céphalée, la fièvre, le prurit, la diarrhée ;

— viennent ensuite les exanthèmes, soit sous une forme bénigne : érythèmes morbilliformes, scarlatiniformes, etc..., soit sous une forme sévère : l'érythrodermie exfoliatrice.

D'ailleurs il n'est pas rare que ces accidents se produisent parallèlement ou antérieurement à l'agranulocytose : on retrouve en particulier dans les observations : la fièvre, la céphalée, le prurit et la diarrhée.

D'autre part, du *sujet réceptif*, il n'est pas douteux que les malades de ces observations en présentaient toutes les conditions :

— par leur complexion hépato-endocrinienne, sujets aux migraines, à la diarrhée spasmo-exsudative, sur laquelle nous avons déjà longuement insisté ;

— par le fait que beaucoup n'ont présenté d'accidents que lors d'une reprise du traitement stovarsolique, comme si une sensibilisation antérieure spécifique favorisait le déclenchement des accidents, comparable en cela en tout point aux réactions anaphylactiques. Il en était ainsi 6 fois sur 13 (obs. III, IV, V, VI, IX et XIII).

Depuis longtemps on sait que le Stovarsol donne parfois des réactions d'ordre anaphylactique : Guido Izar, en 1925, rapportait 4 cas d'intolérance au Stovarsol, à type de shock d'ailleurs, et non d'agranulocytose, mais qui 3 fois sur 4 étaient survenus lors d'une deuxième série.

A ce sujet, certaines de ces observations sont très convaincantes et présentent toute la valeur d'une expérience :

— Dans l'observation II, l'agranulocytose est terminée, mais Haberfeld redonne deux comprimés de Spirocide et en quelques heures surviennent frissons, température à 39°5, pouls à 140, phénomènes éphémères, mais qui témoignent bien de la sensibilité de cette jeune fille de 18 ans.

— Dans l'observation VI, une cure de Stovarsol (qui était déjà la troisième) donne du purpura et des gingivorragies, mais, la diarrhée reprenant, on croit bon de reprendre le Stovarsol ; très vite alors c'est l'explosion : hémorragies, élévation thermique, céphalée, frissons.

— Dans l'observation IIX, chez une femme présentant de la diarrhée et du prurit vulvaire depuis 15 ans, une cure de Stovarsol entraîne purpura et fièvre qui cessent en quelques jours après l'arrêt du traitement. Puis, soudain, la température remonte à 39°4 et le tableau de l'agranulocytose se confirme, qui devait durer deux mois. Une investigation apprend alors qu'une infirmière nouvelle a donné par inadvertance une tablette de Stovarsol.

Ces deux derniers exemples montrent en outre que des réactions médullaires bénignes et vite terminées peuvent exister ; il est même vraisemblable qu'elles sont relativement fréquentes mais aussi assez insignifiantes pour ne justifier aucune publication. Ces réactions avortées présentent bien ce caractère d'intolérance ; survient alors une nouvelle attaque médicamenteuse, la réaction se confirme, « se fixe », et prend figure de maladie autonome.

*
* *

Mais tout n'est sûrement pas contenu dans un mécanisme aussi simple. Il est certain que le cas des sujets diarrhéiques, intolérants, traités par le Stovarsol est assez banal et doit se compter par milliers chaque année dans le monde. Or l'agranulocytose est extrêmement rare et il est probable que c'est par un concours de circonstances fortuites que l'accident se produit. Cela, joint au fait qu'il faut tout de même expliquer, dans ces cas, cette polarisation médullaire de l'intolérance stovarsolique, demande encore un supplément de lumière. Mais c'est encore là du domaine des pures hypothèses :

— D'abord le fait que ces malades soient des hépatiques, intolérants, joue pour expliquer leur sensibilité au Stovarsol — mais il joue également pour expliquer leur instabilité médullaire. Tischendorf, en 1938, a montré le rôle important que tient le foie dans la régulation de l'héma-

topoièse. Mallarmé insiste comme nous l'avons vu sur la tendance hypogranulocytaire de ces malades.

— Le professeur Loeper, dans son article de Thérapie déjà cité, insiste sur une carence vitaminique et une déficience hormonale comme facteur préparant aux agranulocytoses médicamenteuses : « Cette sensibilité, à notre époque et dans la période où nous vivons, peut être attribuée déjà à la carence, spécialement en vitamines A, B et C du sujet. On sait que les vitamines sont toutes leucogènes et que leur carence peut produire une chute des polynucléaires. Elle peut être due encore à une insuffisance de certaines fonctions hormonales puisque la plupart des hormones, sauf l'insuline, sont des excitants des leucocytes. Carences en hormones et vitamines créent sans aucun doute une prédisposition. »

— Duvoir et Dérobert ont essayé de donner à ces faits l'explication chimique et biologique.

— R. Lecoq, à l'Académie des Sciences de Paris, a rapporté des expériences faites sur le rat blanc dont il conclut que le complexe vitaminique B constitue « le facteur d'équilibre leucocytaire ».

Mais tout cela étant encore d'un domaine trop théorique et nous écartant du Stovarsol lui-même nous n'insisterons pas outre mesure. Il nous suffisait en le rappelant d'indiquer la complexité d'une pathogénie qui ne s'accommode pas dans son ensemble d'une étiquette unique mais doit tenir compte de multiples facteurs concourant à un même but.

*
* *

Quant au *mécanisme intime*, n'en ayant par nous-même aucune connaissance, nous laisserons encore une fois la parole au professeur Loeper :

« *On fait état d'une sidération de la moelle qui peut porter à la fois sur les éléments rouges et blancs, d'un arrêt dans la*

maturation et la formation des polynucléaires, d'un blocage *des leucocytes dans la moelle et de leur impossible libération de la moelle vers le sang. Cela, c'est le mécanisme déclenché par le médicament. Mais il y a un intermédiaire : la suppression d'un facteur de régulation dont dépendent à la fois le taux des leucocytes et leur qualité. L'atteinte porte sur les polynucléaires parce qu'ils sont les plus vulnérables des leucocytes. Elle peut porter aussi sur les autres mais de façon moindre car ils sont plus résistants. D'ailleurs le pronostic est plus grave quand ils sont eux-mêmes atteints. Elle porte aussi sur les hématies. Ce facteur de régulation, c'est peut-être l'acide nucléinique qui naît de la désintégration des polynucléaires par des ferments protéolytiques, c'est peut-être le* facteur *M, dont l'étude n'est pas faite, qui dériverait d'après* Györgyi *de la vitamine* B_2 *et dont la carence ferait l'acrodynie et l'aleucie. Le mécanisme serait donc le suivant : médicament toxique agissant sur un sujet sensible; disparition du facteur M entraînant le retard de maturation dans la moelle et blocage des éléments dans cette moelle d'où ils ne peuvent se libérer.* » (In Thérapie, 1946.)

*
* *

Nous dirons donc, pour nous résumer :

L'agranulocytose stovarsolique survient chez des sujets souvent hépatiques, intolérants, dont la diarrhée même, qui a motivé le traitement, n'était qu'une des manifestations, et qui, dans la moitié des cas avaient déjà été sensibilisés par des cures antérieures.

De plus la rareté de ces accidents, leur tropisme sanguin, oblige à faire appel à d'autres éléments plus obscurs tels qu'une carence en vitamines, une dysrégulation hormonale et vraisemblablement aussi une instabilité médullaire latente.

Tel est en bref le schéma pathogénique.

V

TRAITEMENT

Des 13 observations qui forment l'assise de ce travail, il est impossible de tirer un jugement concernant le traitement. Ces observations s'échelonnent en effet sur 16 années et n'offrent entre elles, au point de vue thérapeutique, aucun point commun, si ce n'est peut-être la transfusion. Mais l'étude clinique, hématologique et pathogénique que nous avons faite permet déjà d'en préciser les bases essentielles :

— exciter l'hématopoièse,

— parer aux accidents infectieux et hémorragiques,

— suppléer aux déficiences hormonales et vitaminiques.

En premier lieu, bien entendu, une mesure s'impose : l'arrêt immédiat du traitement stovarsolique.

Traitement local.

C'est essentiellement le traitement des lésions buccopharyngées quand elles existent. Plutôt que de grands lavages à la solution de Dakin qui constituent un traumatisme non négligeable, facteur d'hémorragies secondaires, il est préférable d'utiliser soit de petits lavages avec une solution faible de Dakin ou d'eau oxygénée, soit le flacon d'eau de Seltz, dont on peut réduire au minimum la pression,

qui n'est pas un liquide caustique, mais néanmoins déterge fort bien et soulage.

Traitement général.

I. — La médication de base est la *transfusion sanguine*, sous forme de petites transfusions de 150 à 200 grammes répétées tous les deux jours, du sang frais et d'un donneur du même groupe, de préférence. On lui substitue souvent avantageusement la *perfusion* de sang préparée extemporanément qui est moins shockante.

La *transfusion de moelle* est de réalisation plus difficile et n'a pas donné de résultats bien démonstratifs.

II. — En deuxième lieu, vient l'administration de *nucléotides de pentoses*, commercialisés en France sous le nom de « Nucleid Ercé ». Une ou deux ampoules intra-veineuses, associées à une ampoule intra-musculaire, chaque jour, pendant une semaine.

En réalité, les auteurs sont unanimes pour rejeter actuellement ce procédé, car les injections intra-musculaires sont abominablement douloureuses, les injections intra-veineuses extrêmement shockantes. Le mieux semble être le goutte à goutte intra-veineux d'une ampoule diluée dans du sérum physiologique.

Jackson, dans ses premiers rapports, avait obtenu ainsi 7 guérisons sur 13 cas d'agranulocytose.

En fait, les résultats ultérieurs ont été loin d'être aussi encourageants.

III. — *Une thérapeutique polyvitaminique : vitamines A, B, C, PP* à fortes doses, et plus particulièrement la dernière-

née sur laquelle on insiste beaucoup ces derniers temps : *l'hydrochloride de Pyridoxine ou vitamine* B_6.

Cantor et Scott en font grand cas : « Le succès de ce traitement, » disent-ils, « est attribué au fait que la pyridoxine représente probablement le facteur de maturation des leucocytes polynucléaires. » Leys, par contre, lui dénie toute valeur.

Toujours est-il qu'elle s'administre par voie veineuse à la dose de 125 à 200 milligrammes par jour durant toute l'évolution.

IV. — *Une thérapeutique endocrinienne : les extraits hépatiques* injectables, aussi bien contre l'anémie et la granulopénie que pour suppléer à une fonction hépatique déficiente, facteur non négligeable dans le déterminisme de cette affection. Et aussi *l'acétate de désoxycorticostérone*, *l'adrénaline*.

V. — Enfin, surtout, la *médication anti-infectieuse* qui doit avant tout être dénuée de toxicité pour la moelle. C'est ainsi que les sulfamides sont peu indiquées et largement détrônées quant à leur activité et leur tolérance par la *Pénicilline*. Celle-ci, assurément, marque un grand pas dans le traitement de l'agranulocytose et des syndrômes agranulocytaires.

Ce traitement « procède de l'idée que l'agranulocytose ne tire sa gravité que de l'infection secondaire résultant de la disparition des moyens de défense leucocytaires. En empêchant cette infection on donne à la moelle le temps de se regénérer ». (Netter.) Suivant ce même auteur : « La dose utile paraît être de 200 000 unités par 24 heures. Le traitement doit être continué jusqu'à ce que les polynucléaires réapparaissent à un taux de l'ordre de 3 000 par mm^3. »

En France, Perreau, d'Angers, a rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris l'observation d'une agra-

nulocytose guérie par la Pénicilline (1 100 000 unités à raison de 100 000 unités par jour en 8 injections intra-musculaires), associée à des transfusions et à l'extrait hépatique. En 48 heures le pronostic a été transformé par la sédation des phénomènes infectieux bien que l'état sanguin ait été plus long à se réparer.

Il semble donc que, spontanément, l'hématopoièse se rétablit, mais plus ou moins vite. Le principal objet de la thérapeutique est de passer ce cap critique où la carence en granulocytes est facteur d'infection secondaire. C'est ce rôle que remplit la Pénicilline.

Les doses semblent assez variables suivant les auteurs, le chiffre de 200 000 unités par jour étant une bonne moyenne. Il faudra, en tout cas, poursuivre ce traitement jusqu'à cessation complète des manifestations infectieuses et réapparition des granulocytes dans le sang, à un taux convenable.

Que conclure de ce traitement?

Il faut se garder, jusqu'à plus ample démonstration, d'un sentiment trop optimiste sur l'efficacité des thérapeutiques modernes. Si, des 3 cas traités par la Pénicilline (X, XI et XII), nous voulions conclure par un chiffre, ce serait encore la mort dans les 2/3 des cas. Mais une statistique demande plus de recul et plus que trois éléments. A la Pénicilline, à la vitamine B_6, on ne peut accorder qu'une motion de confiance et ne pas abandonner pour cela les traitements plus anciens : les transfusions et les nucléotides de pentose.

En fait, la multiplicité des produits proposés pour lutter contre l'agranulocytose, ne doit pas laisser croire qu'on est bien armé contre cette affection, car elle est plutôt l'effet d'une recherche continue et justifiée par l'échec successif des divers traitements proposés.

CONCLUSIONS

Les myéloses stovarsoliques sont des accidents extrêmement rares.

Elles n'ont rien, cliniquement et hématologiquement, qui les distingue des autres agranulocytoses médicamenteuses, si ce n'est, peut-être, les accidents hémorragiques dont l'importance et la fréquence tranchent sur la relative insignifiance de l'anémie.

Ce sont aussi des accidents particulièrement graves puisque leur terme est la mort dans 70 % des cas.

Du point de vue étiologique, il ne revient au Stovarsol sodique que la faible proportion de 7,5 % des cas. C'est là, d'ailleurs, un fait curieux. D'autre part, l'existence même de ces agranulocytoses par un arsenical pentavalent réduit le rôle du radical benzène auquel beaucoup de torts étaient donnés.

Du point de vue pathogénique, c'est au terrain allergique et intolérant que nous faisons appel pour expliquer la sensibilité au Stovarsol de ces malades, une fois sur deux d'ailleurs spécifiquement sensibilisés par des cures antérieures. Mais la labilité latente de leur système sanguiformateur réclame d'autres arguments : carence en vitamines, déficiences hormonales, prédisposition organique.

Le traitement ne se distingue par rien d'original appartenant en propre au Stovarsol, mais le point sur lequel nous insisterons le plus fortement à la fin de ce travail concerne *la prévention de ces accidents :*

— D'une part se refuser aux équations trop simplistes telles que : diarrhée chronique = Stovarsol et ne réserver ce traitement, d'ailleurs excellent, qu'aux cas qui en relèvent de façon légitime ;

— D'autre part se limiter à des doses inférieures à celles considérées comme classiques, en ne donnant que 5 *à* 10 *centigrammes* par jour, doses d'une efficacité par ailleurs certaine ;

— Soumettre les malades ainsi traités à une surveillance médicale soigneuse, comportant en particulier des examens sanguins, et, redoubler de précautions si on a la connaissance d'une cure antérieure.

OBSERVATIONS

Sur les 13 observations que nous reproduisons ici :

— les 12 premières, classées chronologiquement, concernent les cas survenus au cours de traitement par la bouche,

— la treizième par le Stovarsol sodique en injection.

* * *

Observ. (résumée) I. — *Intoxication par le Stovarsol au cours d'un traitement d'entérite à Trichomonas.* Corman. (Il n'est pas question ici d' « agranulocytose », néanmoins, l'existence d'un syndrôme hémorragique autorise à tenir compte de cette observation.)

Après cinq jours de traitement à raison de 75 cgr. de Stovarsol par jour, apparaissent :

— fièvre, ictère, vomissements, et, le jour suivant :

— hémorragies gingivales et nasales, torpeur.

Hémoculture négative. Mort deux jours après, et, à l'*autopsie* : piqueté hémorragique sur l'intestin.

Observ. (résumée) II. — *Agranulocytose par le Spirocide au cours d'une angine lymphocytémique.* Haberfeld et Rudolph.

Jeune fille de 18 ans, fièvre, asthénie, angine éphémère, adénopathie cervicale, légère splénomégalie et dans le sang : hyperleucocytose avec mononucléose surtout lymphocytaire.

On fait le diagnostic d'angine lymphocytaire et on prescrit du Spirocide.

A la troisième semaine la température tombe à 37°5 et la malade se sent mieux.

On arrête le traitement vers la sixième semaine, ce qui représente en tout 19 comprimés de Spirocide.

A la septième semaine, 5 jours après la cessation du traitement, la température monte à 40°, avec dépression et angine légère, et un examen de sang montre une agranulocytose complète.

Cependant la guérison est obtenue en quelques jours.

A titre d'expérience on redonna 2 comprimés de Spirocide à cette malade et, en quelques heures survinrent : frissons, température à 39°5, pouls à 140, tous phénomènes qui ne furent qu'éphémères mais confirmèrent la particulière sensibilité de cette malade à l'égard de ce médicament.

Observ. III. (résumée) — *Anémie aplastique consécutive à un traitement par le Stovarsol.* Smith et Lyon.

Antécédents familiaux : père syphilitique : 2 frères, 2 sœurs dont une morte de cause inconnue. Aucune tare sanguine familiale.

Histoire personnelle :

En août 1932, à 6 ans, BW positif pour lequel un traitement est institué dès novembre 1932 : 10 injections de Bismuth suivies de 6 injections de Neoarsphenamine.

Le 28 décembre 1932 on commence un traitement par le Stovarsol :

1/4	de tablette	1	fois	par	jour	pendant 1 semaine.
—	—	2	—	—	—	—
—	—	3	—	—	—	—
—	—	4	—	—	—	—
1/2	—	3	—	—	—	—
—	—	4	—	—	—	—
—	—	1	—	—	—	—

Chaque tablette = 0 gr. 25 de Stovarsol, en tout 14 gr.

Repos d'un mois entre chaque série, en tout 4 séries, la dernière étant terminée le 17/9/33.

Une numération globulaire faite au cours de cette dernière série avait donné : 3 440 000 hématies avec 64 % d'hémoglobine.

Le 3 novembre 1933 : fracture de la main droite dans un accident de voiture ; il apparaît alors une ecchymose hors de proportion et particulièrement tendue.

Le 6 novembre : frisson, pâleur et élévation de la température qui reste pendant une semaine entre 98° et 104°F.

Le 10 novembre : furoncle sur joue gauche.

Le 14 novembre : vomissement et état semi-comateux qui motivent son entrée à l'hôpital.

Examen :

Purpura sur l'abdomen, les extrémités et principalement dans la région de la contusion.

Quelques hémorragies des gencives.

Plaque de nécrose sur la face interne de la joue gauche et sur l'amygdale gauche.

Quelques ganglions modérément hypertrophiés.

L'examen du cœur, d'autre part, a montré l'existence d'un thrill à la pointe et d'un murmure systolique de la pointe donnant l'impression d'une ébauche de galop.

Numération des 24 premières heures :

Globules rouges	980 000
Hémoglobine	17 %
Globules blancs	2 000
Lymphocytes	77 %
Monocytes	10 %
Poly neutro	7 %
— éosino	1 %
Cell. de transition	3 %
— indéterminées	2 %
Plaquettes	0 %

Temps de coagulation : 6 minutes 1/2.

Temps de saignement : très prolongé.

Autres examens :

Hémoculture : négative.

Urines : ni sucre, ni albumine, ni sang ; présence d'acétone.

Électrocardiogramme : signes de myocardite diffuse.

Évolution :

Le 20/11 numération :

Globules rouges	3 285 000
Hémoglobine	normal
Poly neutro	12 %
Lymphocytes	79,5 %
Monocytes	8 %
Plasmocytes	0,5 %
Réticulocytes	0,1 %
Plaquettes	0 %

Les poly. neutro. ont quelques formes anormales avec granulations toxiques et vacuolisation.

Le 23/11 examen de moelle tibiale (en section dans paraffine) : grande prépondérance du tissu graisseux avec très peu de cellules sanguines, celles-ci surtout de la série lymphoïde. En tout sur une section : 2 normablastes, aucun mégacaryocytes, quelques polynucléaires dégénérés.

Le 24/11 : hémorragies des gencives, le temps de saignement est alors d'une heure.

Le 30/11 : otite qui oblige à une trépanation du tympan gauche, suivie d'un saignement séro-sanguinolent durant plusieurs jours. Vers cette même date les urines deviennent sanglantes.

Le 20/12 :

Globules rouges	3 930 000
Globules blancs	3 700

La proportion des divers éléments n'a pas changé depuis la dernière numération du 20/11.

Il n'y a pas de poikilocytose, très peu d'anisocytose mais dans l'ensemble les hématies sont plus petites que normalement.

Le 5/2/34 :

Globules rouges	3 600 000
Globules blancs	6 700
Poly neutro	27,5 %
Lymphocytes	68 %
Monocytes	4,5 %
Plaquettes	inférieur à la normale

La polychromatophilie est nette et indique la régénération.

Deux autres numérations globulaires faites après la sortie de l'hôpital vont encore confirmer la guérison :

Le 21/2/34 :

Globules rouges	3 800 000
Hémoglobine	91 %
Poly neutro	20 %
Lymphocytes	73 %
Monocytes	6,5 %
Réticulocytes	2,5 %

Le 25/4/34 :

Globules rouges	4 320 000
Hémoglobine	79 %
Globules blancs	9 350
Poly neutro	55,5 %
Lymphocytes	40 %
Plasmocytes	2 %
Plaquettes	normal

Le traitement a comporté :

des transfusions, des nucléotides de pentoses, des extraits hépatiques, des vitamines concentrées.

Observ. IV. (intégrale) — *Agranulocytose hémorragique dans un cas de diarrhée chronique traitée par un arsenical pentavalent.* J. Caroli et J. Mallarmé.

Madame G..., 58 ans, présente depuis des années une diarrhée rebelle à toute thérapeutique.

En décembre 1935, elle est mise au traitement par

le Stovarsol, prescrit pendant 4 semaines, suivant les règles classiques : 0 gr. 25 pendant 4 jours, puis 4 jours de repos, ce qui, en tout, représente 4 grammes de médicament. La diarrhée cesse, la malade se sent mieux pendant un certain temps.

En août 1936, cependant, les troubles digestifs se manifestant de nouveau, une nouvelle série de Stovarsol est entreprise pendant 15 jours.

Vers la mi-septembre l'état général commence à décliner, du purpura apparaît, auquel la malade ne prête tout d'abord pas attention, continuant à prendre ses comprimés.

Le 20 septembre, brusquement, elle est prise de suffocation, crache du sang en abondance. Un médecin, mandé d'urgence, constate, en même temps que ces hémoptysies, un état gravement touché, une température à 39°.

Nous voyons la malade le 1er octobre 1936, et pendant les quelques jours que dure l'évolution l'état général ne fera que s'aggraver. La température reste à 39°, légèrement oscillante, la malade est pâle, dyspnéique, elle saigne de partout : hémoptysies, épistaxis, gingivorragies, hématuries. Les muqueuses buccales sont œdématiées, par endroits elles prennent un aspect scorbutique ; l'haleine est fétide ; pourtant, on ne constate pas de lésions ulcéro-nécrotiques de la bouche ni du pharynx. La peau est couverte de purpura généralisé, pétéchial, ecchymotique, le signe du lacet est positif. Les ganglions, la rate ne sont pas hypertrophiés, l'examen des urines montre l'intégrité rénale, azotémie à 0 gr. 50. Le temps de saignement dépasse 15 minutes, le temps de coagulation est de 15 minutes.

Une numération globulaire, le 2 octobre, a donné :

Globules rouges	2 880 000
Hémoglobine	60 %
Globules blancs	2 300
Poly neutro	5 %

Poly éosino	0 %
— baso	0 %
Lymphocytes	88 %
Monocytes	7 %
Plaquettes	26 000

Malgré deux transfusions le 1er et le 2 octobre, les hémorragies persistent, profuses, l'anémie s'accentue : 1 840 000 globules rouges le 5 octobre. A cette date, *in extremis*, on tente une splénectomie, la malade meurt aussitôt.

Le myélogramme avait montré :

— absence complète d'éléments de la série granulocytique,
— absence de mégacaryocytes,
— quelques cellules souches,
— érythroblastes (normoblastes) assez nombreux,
— abondance de lymphocytes, plasmocytes, monocytes,
— aspect général d'une moelle aplasique, l'aplasie ne portant que sur les granulocytes.

Antécédents : par le médecin qui soignait madame G... depuis 2 ans, nous avons pu savoir que celle-ci, en dehors de sa diarrhée, était bien portante. En particulier, rien ne peut faire suspecter une tare hémorragique ancienne même discrète.

Observ. V. (intégrale) — *Aleucie hémorragique consécutive à l'administration buccale de Stovarsol.* (1er cas). P. E. Weil, Ménétrier, Polak.

Monsieur P..., 63 ans, directeur de manufacture, présente une longue histoire intestinale à type dysentériforme.

Depuis 1920, tous les deux ans d'abord, tous les ans ensuite, survient un véritable syndrôme dysentétérique, précédé d'une phase diarrhéique de quelques

jours : modification des selles, puis période fébrile de 2 à 3 jours précédant l'apparition d'une diarrhée fréquente, impérieuse, sanguinolente ; du sang rouge précède et accompagne les selles. Les examens de laboratoire restent négatifs, la rectoscopie ne montre pas de rectite. Les traitements ont une action bien incertaine. La dernière manifestation de cet ordre date de l'hiver de 35 ; longue de 3 mois, elle suit une autre crise datant du printemps et qui dura 6 mois. Le malade amaigri, déshydraté, reste fatigué.

On lui donne alors dans les 10 premiers jours de décembre 10 comprimés de 0 gr. 25 de Stovarsol ; dans les 10 premiers jours de janvier 10 autres comprimés et les 20 derniers jours de ce mois 2 comprimés tous les 2 jours, soit, en 2 mois : 10 grammes de Stovarsol.

Le 10 février : purpura aux jambes, aux lèvres et à la langue, s'accompagnant de gingivorragies et d'ecchymoses. La pâleur s'accentue avec asthénie considérable et dyspnée d'effort. La température est à 37°.

Examen général : langue dépapillée, souffle systolique de la pointe (connu depuis 10 ans ainsi qu'artériosclérose).

Antécédents : hémiplégie minime, séquelle d'un ictus en 1926, crises précordiales d'angor en 1932.

Le 22 février : examen de sang :

— Temps de saignement 22 minutes,
— temps de coagulation 9 minutes,
— sédimentation sans rétraction du caillot, signe du lacet négatif.

Globules rouges	1 590 000
Globules blancs	3 000
Hémoglobine	34 %
Valeur globulaire	1,07
Plaquettes	98 000
Poly neutro	42 %
— éosino	2 %
Grands mononucléaires	6 %

Moyens mononucléaires	2 %
Lymphocytes	4 %
Normoblastes	1 %

Anisocytose, poikilocytose.

L'urée sanguine est à 0 gr. 40.

On prescrit du chlorure de calcium, de l'Hépatrol injectable, 3 transfusions.

Ponction sternale :

Poly neutro	28 %
Lymphocytes	23 %
Moyens mononucléaires	7 %
Myélocytes neutro	13 %
Métamyélocytes	6 %
Plasmocytes	2 %
Promyélocites probables	5 %
Cellules souches —	7 %
Normoblastes	8 %

Fond peu épais, globules rouges sans lésions, pas d'hématoblastes, pas de mégacaryocytes, anémie aplastique.

Du 28 *février au* 25 *mars :* 3 autres transfusions. Examens de sang successifs montrent : diminution des leucocytes, augmentation proportionnelle des lymphocytes, persistance des déformations globulaires.

État général précaire, pâleur extrême. Mais peu d'amaigrissement, appétit conservé ; langue dépapillée, tubage gastrique impossible. Deux accès angineux, prurit nocturne.

Purpura disparaît mais gingivorragies persistent. Quelques hémorragies rétiniennes avec amblyopie droite.

25 mars :

Globules rouges	1 110 000
Globules blancs	2 400
Hémoglobine	24 %
Valeur globulaire	1,08
Poly neutro	30 %
Lymphocytes	56 %

Grands mononucléaires	9 %
Moyens —	4 %
Plaquettes	50 000

Mai et juin : État stationnaire. Température reste à 38°5 jusqu'au 16 mai. La formule sanguine ne change pas. A l'Hépatrol on adjoint l'acide ascorbique intraveineux pendant 15 jours. Cinq transfusions.
Dans les premiers jours de juillet : amélioration.

6 *juillet.*

Globules rouges	2 140 000
Globules blancs	6 400
Hémoglobine	42 %
Valeur globulaire	0,98
Plaquettes	84 000
Poly neutro	31 %
Lymphocytes	61 %
Moyens mononucléaires	3,5 %
Grands —	3,5 %

Nombreux réticulocytes et disparition des déformations globulaires.

Le 8 septembre : les globules rouges sont encore montés, plaquettes 242 000. État général excellent.

Derniers examens : globules rouges 4 000 000, globules blancs 6 000 avec 50 % de polynucléaires.

Observ. VI. (intégrale) — *Aleucie hémorragique consécutive à l'administration buccale de Stovarsol.* (2e cas). P. E. Weil, Ménétrier, Polak.

Monsieur V..., 37 ans, garçon boucher, envoyé le 16/7/36 par son médecin pour anémie grave, gingivorragies et purpura. Début le 2 juin 1936, en pleine santé par des douleurs abdominales et de la diarrhée (3 à 4 selles par jour).

Traitement : Gélobarine et Stovarsol : 20 comprimés de 0 gr. 25 en 8 jours. Un peu de fatigue et de pâleur, la diarrhée disparaît, mais,

le 3 *juillet :* purpura et gingivorragies, pâleur et dyspnée d'effort.

le 6 *juillet :* la diarrhée reprend sans hémorragies intestinales et on lui donne encore du Stovarsol : 4 comprimés le premier jour, 2 comprimés les jours suivants.

Donc du 3 juin au 10 juillet : 10 grammes de Stovarsol.

Au cours du deuxième traitement la pâleur s'accentue et un syndrôme infectieux apparaît : frissons, température à 39°, céphalée, herpès, asthénie profonde. Les gingivorragies augmentent, le malade entre à ce moment à l'hôpital.

Pâleur cireuse, herpès buccal, gencives saignant continuellement (seule hémorragie).

L'examen montre peu de chose :

— éruption purpurique discrète aux membres inférieurs et supérieurs, au thorax, ecchymoses sur les cuisses,
— langue dépapillée, de Hünter,
— reste de l'examen négatif,
— température à 38°6, pouls à 80, tension artérielle à 11/6, ni sucre, ni albumine.

L'interrogatoire révèle : crises de diarrhée passagères de 4 à 8 jours cédant aux thérapeutiques habituelles. Deux de ces crises ont été traitées en août et octobre 1935 par le Stovarsol à raison de 20 comprimés en 8 jours chaque fois. Fait important : le malade présente de fréquents furoncles.

Examen de sang :

— Temps de saignement supérieur à 20 minutes,
— temps de coagulation : 20 minutes,
— sédimentation : 2/3 du tube,
— pas de rétraction du caillot,
— signe du lacet positif.

Globules rouges.....	1 310 000
Globules blancs.....	4 600

Hémoglobine	50 %
Valeur globulaire	1,9
Plaquettes	65 000
Poly neutro	56 %
Lymphocytes	15 %
Grands lymphocytes	20 %
Monocytes	9 %

Anisocytose avec mégalocytose, anisochromie, poikilocytose.

Résistence globulaire : 5,8 — 2,8.

Pas d'auto ni d'hétérolysines.

Transfusions 300 gr., 2 injections d'Hépatrol par jour, pepsine acide.

L'état général s'améliore, la température descend à 37°4, les gingivorragies disparaissent. Temps de saignement de 9 minutes. Apparition d'un furoncle à la nuque.

Recherche de kystes amibiens (déjà pratiquée en 34) est négative, pas de parasites intestinaux.

Hémocultures négatives.

Tubage gastrique : anachlorhydrie avant histamine ; 3 gr. 80 d'ac. totale après histamine.

Les examens de sang successifs ne montrent pas de modifications notables.

Ponction sternale :

Poly neutro	6 %
— éosino	3 %
Myélocytes neutro	20 %
— éosino	4 %
Plasmocytes	9 %
Normoblastes	32 %
Promyélocytes	9 %
Mégaloblastes	4 %

Grosses lésions des globules rouges, fond peu épais, hématoblastes d'une richesse modérée en éléments, réaction normoblastique mais peu mégaloblastique.

1er *août :* induration profonde de la fesse gauche et furoncle du cou. Hépatrol remplacé par Stomarol.

3 *août :*

Globules rouges	1 040 000
Globules blancs	4 200
Hémoglobine	20 %
Valeur globulaire	0,96
Plaquettes	35 000
Poly neutro	42 %
Lymphocytes	5 %
Grands lymphocytes	35 %
Monocytes	17 %
Normoblastes	1 %

Mégalocytose très marquée, hématies de 12 à 13 %.

La température monte à 40°, puis retombe à 38°. La tuméfaction de la cuisse se résorbe.

L'état général reste bon, le malade prend 2 kg. On reprend l'Hépatrol à raison de 2 ampoules par jour.

6 *août :* diarrhée apparaît, pâleur, asthénie s'exagèrent. Transfusion.

10 *août :*

Globules rouges	700 000
Globules blancs	4 400
Hémoglobine	18 %
Valeur globulaire	1,28
Plaquettes	5 000
Poly neutro	23 %
— éosino	1 %
Lymphocytes	47 %
Grands lymphocytes	15 %
Lymphocytes jeunes	2 %
Monocytes	10 %
Myélocytes neutro	2 %

Ovalocytose, mégalocytose (hématie = 15 microns).

Diarrhée augmente, 15 selles liquides par jour. L'état général décline, des troubles psychiques apparaissent.

24 *août :*

Globules rouges	620 000
Globules blancs	4 200
Hémoglobine	12 %
Valeur globulaire	0,97
Plaquettes	0
Poly neutro	15 %
Grands lymphocytes	10 %
Lymphocytes	27 %
Monocytes	23 %
Mononucléaires à protoplasme granuleux	6 %
— — foncé	3 %
Métamyélocytes	1 %
Normoblastes	1 %

26 *août :* diarrhée continue avec pour la première fois hémorragie intestinale (meloena puis sang rouge), hématémèses abondantes, reprises des gingivorragies.

Malgré les transfusions, mort dans l'inconscience le 28 août.

Observ. VII. (intégrale) — *Myélose aplastique globale consécutive à un traitement arsenical pentavalent.* — Dupérié et Lachaud.

Mademoiselle B..., 22 ans, entre le 5/7/38 pour anémie accompagnée d'hémorragies.

Début : dix jours avant, fatigue, état fébrile. Le 25 juin quelques frissons au coucher. Le matin nausées, vertiges, langue sale, bouche et haleine mauvaises. Un médecin prescrit : repos au lit et diète. Mais cet état persiste, viennent quelques gargouillements de l'abdomen ; on pratique une hémoculture qui est négative. Aggravation, prostration, urines rares et foncées, pâleur qui s'accentue. Une numération pratiquée à cette période donnait : monolymphocytes 64 %, poly neutro 36 %. Dans les urines des traces d'albumine et d'urobiline. De jour en jour l'état s'aggrave, la fièvre est en plateau, le pouls petit et rapide, la pâleur extrême. De la dysphagie apparaît, les amygdales

sont rouges, tuméfiées, vite couvertes de fausses membranes. Un ensemencement est fait et, sans attendre le résultat (qui devait être négatif), on injecte du sérum. L'angine persiste, unilatérale, sphacélo-membraneuse. Puis surviennent : épistaxis, saignotement des gencives, fuliginosités hématiques aux lèvres, ecchymoses aux points de piqûres et par choc. *C'est le 4 juillet* 1938 que nous voyons la malade. Elle est très amaigrie, le facies très pâle, les conjonctives bleuâtres, des fuliginosités rouge-noires aux lèvres. L'amygdale droite est congestionnée, recouverte d'un enduit sphacélique blanc sale ; il n'y a pas d'ecchymoses sur le voile, les gencives saignent facilement. L'abdomen est peu météorisé, dans la fosse iliaque droite ; quelques gargouillements discrets. Pas de gros foie ni de grosse rate. Pas de taches rosées, pas d'ecchymoses, pas de pétéchies sur l'abdomen, mais des ecchymoses sur les membres.

— Le signe du lacet est positif ;
— le temps de saignement est supérieur à 7 heures ;
— le temps de coagulation de 20 minutes ;
— le caillot est irrétractile.

Examen hématologique du 4/7/38 :

Poly neutro	14 %
Lymphocytes	72 %
Monocytes	10 %
Mononucléaires multilobés	4 %

Rareté extrême des plaquettes et des hématies granuleuses, leucopénie extrêmement importante.

Le reste de l'examen a montré : petit souffle systolique à tous les orifices du cœur, tension artérielle à 11/5, température à 40°7, pouls à 120, régulier.

Urines : albumine : 0,09 — glucose : 0 — acétone : 0 — urée : 27 gr. 90 — urobiline : forte présence — pigments biliaires : 0 — sels biliaires : 0.

Antécédents : aucun antécédent pathologique net ; fille toujours pâle, mais bien réglée, sans tendance aux ecchymoses ni aux hémorragies. A titre de tonique

général 14 grammes de Stovarsol ont été absorbés par la malade (deux tubes de comprimés à 0 gr. 25 à la dose de 2 comprimés par jour), dans les semaines qui ont précédé les accidents actuels.

Comme *traitement* on institue : Hépatocarmine : 3 ampoules buvables par jour, sérum rectal, nucléotides de pentose : 2 ampoules intra-veineuses de 10 cc. par jour.

Evolution : la température reste à 40° pendant 3 jours puis tombe à 37° pour remonter 2 jours après à 40°.

Les examens hématologiques ont montré :

Le 6/7/38 :

Globules rouges	1 500 000
Hémoglobine	40 %
Leucocytes	3 000
Métamyélocytes	3 %
Poly neutro : 2 noy	16,6 %
— : 3 noy	12,6 %
Lymphocytes	61 %
Cell. de Türk	3 %
Monocytes	1,5 %
Mononucléaires multilobés	2 %
Hématies granuleuses 3 ou 4 sur toute la lame.	
Plaquettes	0

Le 7/7/38 (après 2 inj. de NK)

Métamyélocytes	5,5 %
Poly neutro : 2 noy	11,5 %
— : 3 noy	5,5 %
— : 4 noy	5,5 %
— : 5 noy	5,5 %
Cell. de Türk	5,5 %
Lymphocytes	50 %
Monocytes	5,5 %
Multilobés	5,5 %

Le 9/7/38 (après 6 inj. de NK)

Grands lymphoblastes à noyau bourgeonnant	2,3 %

Lymphoblastes	4,6 %
Mononucléaires mutilobés	4,6 %
Monocytes	16,2 %
Lymphocytes	48,8 %
Cell. de Türk	2,3 %
Poly neutro : 2 noy	16,3 %
— : 3 noy.	2,3 %
— : 4 noy	2,3 %

Absence de globules et d'hématies granuleuses.

Le 11/7/38 (après 10 inj. de NK)

Globules rouges	1 054 000
Hémoglobine	26 %
Leucocytes	2 400
Poly neutro : 2 noy	5 %
— : 3 noy	2,5 %
Lymphocytes	65 %
Monocytes	5 %
Mononucléaires mutilobés	7,5 %
Grands lymphocytes	15 %

Pas de globulins, d'hématies granuleuses et nucléées.

Le 13/7/38, *examen de moelle sternale* (frottis fait par ponction sternale aussitôt après la mort) :

— très rares éléments cellulaires, les plus nombreux sont du type lymphocytoïde ; petits noyaux libres et quelques formes plus volumineuses à protoplasme très basophile, à noyau un peu irrégulier, à chromatine compacte et très avide de colorants ;

— on trouve en outre des éléments assez volumineux à protoplasme non granuleux, à noyau boudiné, irrégulier, bourgeonnant ;

— une cellule binucléée du type histioblastique ou histiocytaire ;

— rares formes tout à fait jeunes, hémohistioblastes ;

— quelques poly neutro, mais très rares : 2 ou 3 sur un nombre considérable de champs ;

— dans la série rouge, quelques noyaux libres paraissant appartenir à des érythroblastes.

Malgré le traitement, mort le 13 juillet, précédée d'une importante hémorragie intestinale.

Observ. VIII. (résumée) — *Arsenical poisoning treated by adsorption therapy.* Gellé.

Femme de 30 ans, hospitalisée le 24/5/38 pour suspicion de dysenterie amibienne. On donne une tablette de Stovarsol par jour. Six jours après : purpura, température à 38°9. On arrête le Stovarsol. La température revient à la normale en 12 jours, mais remonte soudainement à 39°4. Une investigation apprend alors qu'une infirmière nouvelle a donné une tablette de Stovarsol. Le purpura se généralise et la maladie persiste durant juin et juillet puis guérit.

Antécédents : traitée pendant 15 ans pour prurit vulvaire.

Observ. IX. (résumée) — Extraite de : « *Trois cas d'aleucie hémorragique mortelle par Stovarsol.* » J. Mallarmé.

Madame X..., 35 ans. Diarrhée chronique. Traitement par le Stovarsol, depuis un an à doses moyennes (25 centigrammes par jour), discontinues, suivant les préceptes ordinaires. En octobre 1944, fatigue générale s'accentuant chaque jour. En novembre, refroidissement, ascension thermique, apparition d'une angine ; puis des hémorragies, du purpura. En quelques jours le tableau de l'aleucie hémorragique est constitué. Globules blancs : 1 100 avec 9 % de polynucléaires. Globules rouges : 2 800 000. Myélogramme : moelle désertique avec réaction réticulo-lympho-plasmocytaire habituelle de l'aleucie. Malgré tous les traitements, mort rapide.

OBSERV. X. — *Observation du service du professeur Loeper, rapportée en résumé, avec la précédente, par le* docteur Mallarmé.
(intégrale)

Madame G..., âgée de 40 ans, sans profession, entre dans le service le 20/9/45 pour agranulocytose.

Histoire de la maladie : le début de l'affection remonte à 15 jours environ. La malade a constaté l'apparition d'ecchymoses sur les deux jambes. Elle n'y prêta au début aucune attention, mais de nouvelles ecchymoses apparaissent sur les cuisses, elle se décide à consulter son médecin. Celui-ci fait pratiquer un examen de sang qui montre :

Globules rouges	2 900 000
Hémoglobine	58 grammes par litre.
Valeur globulaire	1
Globules blancs	1 500
Poly neutro.	12 %
— éosino	2 %
— baso	0 %
Petits lymphocytes	50 %
Moyens mononucléaires	27 %
Monocytes	8 %

On a donc d'une part une grosse anémie et d'autre part une forte diminution du taux des globules blancs portant principalement sur les éléments granuleux.

La malade à cette époque se plaint en outre de légères douleurs de la gorge avec un peu de gêne à la déglutition. Le repos au lit est ordonné et un traitement par des transfusions sanguines et des injections d'Hémocoagulène et de Ficalon améliore ces troubles. Les ecchymoses s'atténuent et la malade se sent mieux.

Le 13 septembre apparaît alors brusquement une paralysie du voile du palais : la malade ne peut rien avaler, rejetant tous les liquides par le nez. Elle éprouve une gêne de la parole. Cette paralysie s'accompagne de température, oscillant entre 37°7 et 39°7 et d'une adénopathie douloureuse. Les ecchymoses ne réapparaissent pas. Cet état se maintient

jusqu'au 20 septembre, date à laquelle la malade est hospitalisée.

Examen : la malade est pâle, semble très fatiguée, nerveuse et se plaint continuellement de la gorge.

La température est à 38°5, la tension artérielle à 10,5/6 ; dans les urines, pas de sucre mais de l'albumine.

L'examen de la bouche est rendu difficile car la malade ne l'ouvre qu'avec peine : la langue est sèche ; on constate l'existence d'une forte stomatite s'accompagnant depuis 2 jours d'hémorragies des gencives. La gorge est le siège d'une angine érythémateuse avec un très gros œdème. Les amygdales, très tuméfiées, vineuses, se touchent sur la ligne médiane. La luette est elle-même œdématiée et inerte, ne se soulevant pas quand la malade prononce la lettre « A ». La paralysie du voile du palais et l'adénopathie sous-maxillaire et carotidienne persistent.

L'examen complet de la malade permet de constater quelques traces des ecchymoses, presque complètement disparues, mais aucune ecchymose nouvelle. L'abdomen est souple et on ne sent pas de rate.

L'interrogatoire fait connaître l'existence d'un traitement par le Stovarsol en août 1945, pour la première fois, à raison de 0 gr. 75 par jour pendant 3 jours, suivis de 3 jours de repos (pendant lequel la malade prenait un gramme de Septoplix par jour), qui serait à l'origine de l'affection. Au total 9 grammes de Stovarsol. Les premiers accidents sont apparus 10 jours après.

Numération du 20/9/45 :

Globules rouges	2 160 000
Hémoglobine	60 %
Globules blancs	1 600
Polynucléaires	10 %
Lymphocytes	84 %
Plasmocytes	6 %

La malade est actuellement traitée par des perfusions et des injections d'Hémocoagulène et de Ficalon. De plus, depuis le 21, est institué un traitement

par 200 000 unités de Pénicilline par jour à raison de 8 injections de 5 cc.

Le 22/9/45 : la température s'est élevée hier soir à 40° ; ce matin elle est de nouveau à 38°2 et la malade se sent mieux. Un examen de sang à cette date donne :

Globules rouges	2 500 000
Hémoglobine	60 %
Globules blancs	1 200
Poly neutro	4 %
Poly éosino	1 %
— baso	1 %
Lymphocytes	84 %
Myélocytes neutro	1 %
Plasmocytes	9 %

Et le 25/9/45 encore une numération :

Globules rouges	2 340 000
Globules blancs	1 200
Hémoglobine	60 à 70 %
Polynucléaires	5 %
Lymphocytes	93 %
Plasmocytes	2 %

La malade souffre moins de sa gorge, mais sa bouche saigne toujours. Elle avale mieux les liquides et parle plus facilement. On pratique une transfusion de moelle.

Le 26/9/45 la température s'est élevée à 39°6. On peut l'attribuer à la formation d'un abcès qui s'est formé à la cuisse droite après une injection de sérum.

Le 28/9/45 la malade meurt.

Un *myélogramme* avait montré : moelle presque totalement aplasique ; quelques myéloblastes, réaction réticulo-lympho-plasmocytaire habituelle de l'aleucie hémorragique.

Comme *traitement*, la malade a eu en tout, du 20 au 28 septembre :

Pénicilline : 1 000 000 d'unités,
Transfusions : 3, dont 2 de 200 gr., une de 300 gr.
Perfusions : 3, de 500 gr.

Hémocoagulène : 8 ampoules.
Ficalon : 5 ampoules.
Sérum physiologique : 2 litres 500.

Observ. XI. (intégrale) — *Observation du service du professeur Loeper, également rapportée avec les deux précédentes par le* docteur Mallarmé.

Madame B..., 30 ans, sans profession, entre dans le service le 30 janvier 1946 sur les conseils du docteur Mallarmé.

Histoire de la maladie : la malade se plaint d'une constipation rebelle entrecoupée de crises diarrhétiques depuis des années. Son médecin traitant lui ordonne vers la mi-décembre 50 centigrammes de Stovarsol par jour pendant 10 jours soit 5 grammes en tout, et, en même temps une petite dose de sulfamides par la bouche. Au cours du traitement : prurit et éruptions. Dans les semaines suivantes les forces de la malade déclinent et elle perd tout appétit. A Noël elle a une angine qui régresse sous l'influence de traitements banaux. En janvier, la malade fait une angine plus grave à l'occasion de laquelle on pratique un examen de sang. L'hospitalisation est alors décidée.

Antécédents : migraines fréquentes pour lesquelles la malade prend de l'aspirine (jusqu'à 2 ou 3 comprimés par jour vers la fin de décembre).

Examen à l'arrivée : à son entrée dans le service la malade est pâle, sans appétit et presque sans force. La température est à 40°. Elle a en outre :

— une angine nécrotique avec ulcération du voile du palais, une rougeur de toute la gorge et une stomatite ;
— du purpura sur les cuisses, les bras, plus discret sur le dos et le visage ;
— des hémorragies diverses ; les règles apparaissent 10 jours avant la date prévue.

La rate est grosse et son volume varie d'un jour à l'autre.

Traitement et évolution :

Pénicilline : le 30/1..... 600 000 U.
— : le 31/1..... 200 000 U.
— : le 1/2..... 200 000 U.
— chaque jour jusqu'au 6/2 300 000 U.
Transfusions : le 30/1..... 100 gr.
— : le 31/1..... 100 gr.
— : le 1/2..... 100 gr.
— : le 4/2..... 200 gr.

Nucléotides de pentos : le 5/2/46. Cette injection a produit un choc qui a forcé à interrompre.

Sous l'action du traitement, après les 600 000 premières unités de Pénicilline, l'angine et la dysphagie disparurent, la fièvre tomba et oscilla entre 37°6 et 38°6 pendant 2 jours puis remonta brusquement à 40°.

La mort survient le 13/2/46.

Examens de laboratoire :

1°) *Numération*

	30/1	1/2	2/2	4/2	5/2	6/2	9/2
Globules rouges.....	4 020 000	3 960 000	4 080 000	3 660 000	3 380 000	3 360 000	2 820 000
Globules blancs,.....	800	1 000	1 600	800	400	4 à 600	400
Polynucléaires.....	3 °/₀	2 °/₀	3 °/₀	3 °/₀	1 °/₀		
P. éosinophiles.....			1 °/₀	1 °/₀			
Lymphocytes.....	95 °/₀	98 °/₀	95 °/₀	90 °/₀	99 °/₀	100 °/₀	100 °/₀
Monocytes.....	1 °/₀		2 °/₀	7 °/₀			
Myélocytes.....	1 °/₀						
Hémoglobine.....	80 °/₀	80 °/₀	80 °/₀	80 °/₀	75 °/₀	75 °/₀	70 °/₀
Plaquettes.....	36 000	42 008					

2°) *Myélogramme* (3/2/46), docteur Mallarmé :

Aplasie à peu près totale de la moelle : le myélogramme n'est plus représenté que par quelques cellules lympho-plasmocytaires, pas de myélocytes, une cellule conjonctive éosinophile, un érythroblaste. C'est bien l'aspect de l'aleucie hémorragique de Francks.

3°) *Examen des selles :*

sang : + + +
pas d'œufs ni de parasites.

Observ. XII. (intégrale) — *Observation du service du professeur Loeper, malade du docteur* Vermenouze.

Madame C..., 58 ans, sans profession, entre dans le service le 27/4/46.

— *Antécédents :* fièvre typhoïde à 25 ans ; santé robuste mais artériosclérose précoce décelée par un examen de fond d'œil ; teint toujours pâle.

— *Histoire de la malade jusqu'à son entrée à l'hôpital :*

En août 1945, fait une hémorragie intestinale de sang rouge, très abondante, durant 2 à 3 jours, suivie de meloena. Un examen médical fait à cette occasion était resté entièrement négatif.

A sa rentrée à Paris la malade est vue par le docteur Vermenouze. :

— Temps de coagulation et temps de saignement sont normaux ;
— l'examen hématologique ne montre rien de particulier quant aux hématies, aux globules blancs et aux plaquettes ;
— des radiographies de l'estomac et du tube digestif sont faites, mais rien d'anormal n'est découvert ;
— la tension artérielle est normale ;
— la malade ne présente ni gros foie, ni grosse rate.

Mais, depuis cette hémorragie, s'est installée une *diarrhée chronique*, rebelle aux traitements usuels, améliorée cependant légèrement par l'acide chlorhydrique (un tubage gastrique avait montré en effet une hypochlorhydrie).

En avril 1946 la malade pour la première fois est mise au Stovarsol, selon les règles habituelles, soit : un demi comprimé de 0 gr. 25 (ou 0 gr. 50 ?) deux fois par jour pendant 4 jours par semaine. Ce traitement fait merveille et guérit la diarrhée, mais celle-ci reprend dès qu'on l'arrête ; aussi la malade continue-t-elle à prendre ses comprimés plusieurs semaines de suite (en tout 19 comprimés).

Le 24 *avril :* elle se sent fatiguée.

Le 25 *avril :* le docteur Vermenouze la voit à midi mais ne note aucun signe alarmant ; le soir il est rappelé auprès d'elle : elle présente alors une température à 38°, une angine légère avec tuméfaction de l'amygdale gauche, un purpura des deux jambes, mais ni ganglions, ni grosse rate et l'examen complet n'apporte aucun autre élément.

Le 26 *avril :* une numération et une formule sanguine montrent une forte diminution des globules blancs (à environ 2 000) avec 30 % de polynucléaires ; la série rouge est normale ; la crase sanguine également normale.

Une ponction sternale est alors pratiquée (docteur Mallarmé) dont le résultat est le suivant :

— Moelle du type aplasique à réaction réti-
— culolympho-plasmocytaire comme on les observe dans les toxicoses de la moelle.
— Tous les myélocytes ont disparu, les mégacaryocytes aussi. Erythroblastes mais peu de proérythroblastes.
— Beaucoup de lymphocytes, cellules plasmocytaires, endothéliales, graisseuses et cellules lysées.

Aussitôt le traitement est mis en œuvre et une première transfusion est faite.

Le 27 avril, la température s'élevant, la malade est transportée à l'hôpital pour instituer un traitement par la Pénicilline.

— *Durant son séjour à l'hôpital : les manifestations cliniques* ont vite disparu ou sont restées discrètes :

— il n'y a eu qu'une seule poussée de purpura, avec quelques éléments sur la muqueuse buccale ;

— pas d'hémorragies, mais de la pâleur ;

— l'angine a été rapidement guérie et à aucun moment n'a présenté de caractère ulcéro-nécrotique ;

— la température, après quelques clochers à 39° s'est maintenue à 37°5 environ ;

— la tension artérielle est restée normale.

Du point de vue sanguin :

— le signe du lacet a été une fois négatif, une fois positif ;

— et surtout de nombreuses numérations ont été pratiquées qui ont montré l'évolution progressivement ascendante du taux des globules blancs et des granulocytes, alors que les globules rouges sont restés constamment à un taux normal voisin de 4 000 000.

Comme *traitement* la malade a eu :

— une transfusion tous les 2 jours, et, les jours intercalaires des nucléotides de pentoses en solution dans du sérum physiologique en goutte à goutte intraveineux avec de grandes précautions car des malaises survenaient dès que le débit s'accélérait (il fallait 2 heures et demie pour tout faire passer) ;

— de la Pénicilline, en tout : 12 000 000 d'unités en un mois,

— des extraits hépatiques intra-musculaires (Hépatrol, Ficarmone et Hépagyl,

	29/4/46	2/5	4/5	8/5	10/5	11/5	14/5	15/5	17/5	18/5	20/5	22/5	24/5	27/5	29/5	31/5	5/6
Globules rouges	3 980 000	4 020 000	3 840 000	4 120 000	4 140 000	4 180 000	4 080 000	4 180 000	4 200 000	4 280 000	4 210 000	4 260 000	4 320 000	4 180 000	4 240 000	4 160 000	4 180 000
Globules blancs.. ...	1 600	1 200	2 000	1 800	1 600	2 600	2 800	3 000	3 200	3 000	3 200	3 400	4 200	4 000	4 000	4 400	4 600
Hémoglobine.....	80 °/₀	80 °/₀	80 °/₀	80 °/₀	80 °/₀	85 °/₀	80 °/₀	85 °/₀	85 °/₀	85 °/₀	85 °/₀	85 °/₀	90 °/₀	90 °/₀	90 °/₀	90 °/₀	90 °/₀
Plaquettes.....	120.000																
Polynucléaires.....	1 °/₀	18 °/₀	17 °/₀	22 °/₀	25 °/₀	29 °/₀	24 °/₀	35 °/₀	35 °/₀	25 °/₀	36 °/₀	31 °/₀	57 °/₀	47 °/₀	46 °/₀	51 °/₀	74 °/₀
P. neutro.....			16 °/₀	20 °/₀									54 °/₀	40 °/₀	42 °/₀	47 °/₀	70 °/₀
P. éosino...			1 °/₀	1 °/₀									2 °/₀	7 °/₀	4 °/₀	4 °/₀	4 °/₀
D. baso.....				1 °/₀									1 °/₀				
Lymphocytes.....	94 °/₀	68 °/₀	73 °/₀	76 °/₀	60 °/₀	53 °/₀	56 °/₀	50 °/₀	46 °/₀	58 °/₀	54 °/₀	63 °/₀	26 °/₀	50 °/₀	49 °/₀	46 °/₀	23 °/₀
Monocytes.....	3 °/₀	12 °/₀	10 °/₀	2 °/₀	15 °/₀	18 °/₀	20 °/₀	14 °/₀	21 °/₀	16 °/₀	10 °/₀	5 °/₀	19 °/₀	3 °/₀	5 °/₀	3 °/₀	3 °/₀
Myélocytes.....												1 °/₀					
Métamyélocytes.....	2 °/₀	2 °/₀						1 °/₀		1 °/₀							
Hématies granuleuses.																1 °/₀	

— des vitamines B, et C à très hautes doses,
— un régime alimentaire extrêmement riche.

La *guérison* fut obtenue en 6 semaines environ et le 6 juin la malade rentrait chez elle. (A noter que 15 jours après cette malade fit une hémorragie méningée qui entraîna la mort. Des numérations globulaires n'avaient pas montré de modifications nouvelles, et on peut considérer ce décès comme sans rapport avec l'agranulocytose).

Observ. XIII. — *Agranulocytose post-stovarsolique.* Benhamou.
intégrale)

Bem..., âgé de 49 ans, nous fait appeler le 2/3/32, parce que, depuis 8 jours, il est atteint d'angine qui s'est manifestée sans fièvre, avec une certaine gêne à la déglutition, mais surtout avec une asthénie profonde et progressive.

A l'examen, nous trouvons sur l'amygdale droite une ulcération grande comme une pièce de 50 centimes, sans odeur marquée et sans aucune réaction ganglionnaire de voisinage. Les gencives sont légèrement saignantes. Sur le corps nous remarquons quelques pétéchies au niveau du thorax et des membres supérieurs, deux grandes ecchymoses sur le membre inférieur droit, une petite sur le membre inférieur gauche. Rate et foie sont normaux; il n'y a pas d'ictère.

Mais B... est un tabétique que nous suivons depuis plusieurs années et qui présenta, il y a deux ans, un début sévère de P. G. (troubles psychiques, amaigrissement, réaction du LCR), remarquablement améliorée par le Stovarsol sodique prescrit par le professeur Porot suivant les doses et les intervalles préconisés par Sézary. Vu ensuite par notre collègue le professeur agrégé Sézary, il fit 3 cures de 21 grammes de Stovarsol dans la première année, les injections sous-cutanées étant pratiquées par sa femme; et c'est

pendant la quatrième cure, 3 jours après la septième piqûre, que l'angine se déclara. Ajoutons que dans l'histoire de son tabès on note l'existence de grandes hématémèses survenues il y a 3 ans et qui faillirent l'emporter. Ces hématémèses avaient fait suite à des douleurs gastriques du tabès et pour lesquelles un traitement intensif par le Sulfarsénol et le cyanure de mercure avait été institué. On suspendit le traitement spécifique pour ne faire que le traitement symptomatique des hématémèses ; et douleurs et hémorragies disparurent définitivement. Un examen radiologique ne permit point de déceler d'ulcus.

Cette angine de type ulcéro-nécrotique, associée à des pétéchies et à des gingivorragies, nous fit penser aussitôt à une agranulocytose compliquée de purpura ; et les recherches hématologiques vinrent confirmer notre diagnostic.

Nous trouvâmes en effet :

Globules rouges	3 820 000
Globules blancs	240
Poly neutro	2 %
— éosino	0 %
Métamyélocytes	3 %
Mononucléaires	95 %
Plaquettes	quelques rares.

— Temps de saignement : 40 minutes (nous dûmes faire l'hémostase à ce moment) ;
— temps de coagulation : 40 minutes ;
— mode de coagulation : sédimentation immédiate ;
— coagulation du type plasmatique, Irrétractilité du caillot (qui persistait encore 3 jours après).

Le lendemain, une nouvelle lame de sang ne montrait plus aucun granulocyte et les mononucléaires se répartissaient suivant l'équilibre suivant :

Polynucléaires.....	0
Gds. mononucl. sans grains azurophiles	12 %
— — avec — —	8 %
Moy. — sans — —	24 %
— — avec — —	20 %
Lympho leucocytoides de Papenheim.	12 %
Pts lympho sans grains azurophiles...	12 %
— — avec — —	8 %
Gds lympho	4 %

L'évolution fut particulièrement rapide. Des pétéchies et des ecchymoses nouvelles apparurent sur les jambes et sur les cuisses ; l'angine ulcéreuse resta stationnaire, mais des saignements plus accusés des gencives se produisirent, tandis que l'asthénie s'accentuait encore. Le malade était toujours apyrétique. Trois jours plus tard, la température s'alluma, et ce fut le tableau d'une grande septicémie avec température en plateau autour de 40°, pouls rapide, délire avec carphologie, langue sèche, urines rares. 48 heures après survenaient des épistaxis abondantes suivies de meloena, une hématurie, et le malade succombait dans le demi-coma dans la même journée.

BIBLIOGRAPHIE

I. — Publications concernant les cas d'agranulocytose par le Stovarsol.

1. — BENHAMOU, TEMIN, LOFRANI. Agr. post-stov. *Bull. et Mém. S. M. H. P. séance du* 20/10/33, *p.* 1162.
2. — CAROLI et MALLARMÉ. Agr. hémor. dans un cas de diarrhée chr. traitée par un ars. pent. *Bull.* et *Mém. S. M. H. P. séance du* 29/1/37, *in Pres. Méd.* nº 8, 27/1/37, *p.* 146.
3. — CORMAN. Intox. par le Stov. au cours d'un trait. d'entérite à Trichomonas. *Bull. Méd. du Katanga* 1930, nº 5, *p.* 135.
4. — DIEZO PINTADO. (Obs. et référence non retrouvées.)
5. — DUPERIÉ, DE LACHAUD et DUBARRY. Myélose apl. glob. conséc. à un trait. ars. pent. *Gaz. Hebd. des Sc. Med. de Bordeaux*, 8/1/29, nº 2, *p.* 20.
6. — P. ÉMILE WEIL, MÉNÉTRIER et POLAK. 2 cas d'aleucie hém. conséc. à l'admin. buc. de Stov. *Bull* et *Mém. S. M. H. P. séance du* 22/1/37, *p.* 109, *in Sang* 1937, nº 3, *p.* 242.
7. — GELLÉ. Ars. poisoning treated by ads. thérapy. *The Med. Jl of Australia* 25/3/39, nº 12, *p.* 474.
8. — HABERFELD et RUDOLPH. Agr. par le Spirocide au cours d'une ang. lymphoc. *Wien. Klin. Woch.*, 28/7/33, nº 30, *p.* 942.
9. — MALLARMÉ. 3 cas d'al. hémor. mort. par Stov. *Soc. d'Hémat. séance de mars* 1946.
10. — RAVAULT, ROCHE et CONFAVREUX. Agr. conséc. à l'ingest. de Stov. *S. M. H. de Lyon, séance du* 4/6/46.

11. — SMITH et LYON. Apl. anemia foll. acetarsonetherapy. *Jl Pediatrics, mai* 1935, *p.* 624.

II. — Bibliographie générale.

12. — AUBERTIN et LÉVY. L'agr. et les syndr. agr. *Arch. Mal. Cœur et Sang, juin* 1928, *p.* 369.

13. — AUBERTIN et LÉVY. Agr. au cours d'un trait. antisyph. *Ann. de Méd., t.* I, 1930, *p.* 151.

14. — BENDER. Intox. par le Stov. Rapport sur 6 cas. *Am. Jl. Méd. Sc., déc.* 1927, *p.* 819.

15. — BENHAMOU. Sur l'agr. *Ann. de Méd., t.* I, 1930, *p.* 165.

16. — BOYER. Contr. à l'ét. des ang. ulc.-néc. *Th. Méd., Paris,* 1939, *n°* 537.

17. — BRESGEN. Sur l'étiol. de l'agr. *Klin. Woch.*, 19/2/38, *n°* 8, *p.* 273.

18. — CHALIER, MARTIN et NAUSSAC. Sur l'agr. *Le Sang, t.* VI, 1932, *p.* 962 et *t.* VII, 1933, *p.* 11 *(biblio.).*

19. — CHOLOT. Agr. Du rôle des doses nocives dans le déterm. des syndr. agr. *Th. Méd. Paris,* 1946, *n°* 52.

20. — DUBOIS. La mal. de W. Schultz. *Th. Méd. Paris,* 1945, *n°* 31.

21. — DUPART. Agr. méd. *Th. Montpellier,* 1943.

22. — DUSTIN. Etiol. et trait. des agr. Etat act. de la quest. *Brux. Méd. n°* 16, 18/2/40, *p.* 508.

23. — DUVOIR et DEROBERT. Oxydo-réduc. et tox. ind. *Arch. Mal. Prof., t.* V, *n°s* 5 *et* 6, 1943.

24. — EISLER. Sur la gen. caus. de l'agr. *Klin. Woch.*, 29/5/37, *p.* 789.

25. — FRANKS et FISHER. Sensib. à un ars. pent. après trait. par un ars. triv. *Arch. Derm. et Syph., nov.* 40, *p.* 808.

26. — GUIDO IZAR. Caract. hypers. au Stov. *Paris Méd. n°* 32, 8/8/25.

27. — HANSEN. Qqs rech. sur agr. exp. du lapin. *Act. Méd. Scand.*, 1939, *n°* 45, *p.* 307.

28. — HURIEZ. La part du tox. et de l'inf. dans l'agr. *Ann. Derm. et Syph.*, 14/12/44, *p.* 324.

29. — KRAUEL. Contrib. à l'étude agr. exp. *Klin. Woch.*, 4/9/37, *p.* 1245.

30. — LECOQ. Infl. de qqs vit. sur le maint. de l'équil. leuc. dans l'intox. médic. *Compte rend. hebd. des séances de l'Ac. des Sc. de Paris*, *n°* 19, 6/5/46, *p.* 1136.

31. — LOEPER et VERMENOUZE. L'agr. méd. *Thérapie*, 1/2/46, *n°* 2, *p.* 49.

32. — MALLARMÉ. Le myél. norm. et path. *Le Sang*, 37, *n°* 8, *p.* 804.

33. — MALLARMÉ. A prop. de l'agr., mal. de W. Schultz. *Le Sang*, 44-45, *n°* 5, *p.* 301.

34. — MARKOFF. Agr. dues à une hypers. à div. méd. *Schweiz. Med. Woch.*, 27/8/38, *p.* 1016.

35. — MOIGNETEAU. Les agr. État act. de la quest. *Th. Méd. Paris*, 1945, *n°* 133.

36. — MOUQUIN, BOUSSER et CHICHE. Agr. mort. due au Pentarsyl. *Bull.* et *Mém. S. M. H. P.*, 10/11/39, *p.* 1274.

37. — POROT et GENTILLE. Synd. agr. d'étiol. compl. ars. et sulf. *Algérie Méd.*, *janvier* 1942, *p.* 5.

38. — PETIT. Agr., synd. tox., après inj. ars. pent., ét. et trait. *Th. Paris*, 1933, *t.* LI, *n°* 499.

39. — RAYNAUD, IMBERT et D'ESHOUGUES. Fact. const. et fam. dans la pathog. des synd. agr. *Le Sang*, 1938, *n°* 3, *p.* 327.

40. — RENAUX et ALECHINSKY. Purp. et phén. hémor., ét. étiol. relat. avec phén. de Sanarelli-Schwarzman et avec tox. ars. *Brux. Méd.*, 29/11/36, *p.* 149.

41. — RIETTI. Le Poph. et les médic. des G. B. *Congrès Un. Thérap. Intern. Par.*, 18/3/40. Chez Doin, 1941.

42. — RIVALIER, PHAM HUN CHI, DECOURT et BROCARD. Et. exp. certains acc. dus aux arsénob. rôle du syst. neuro-vég. dans leurs prod. *Ann. Derm. et Syph.*, *mars* 39, *n°* 3, *p.* 192.

43. — ROLLAND. A propos de 2 obs. de synd. agr. *Th. Méd. Montp.*, 39-40, n° 44.

44. — SABRAZES et SARIC. Ang. lympho-monoc., agr., leuc., leucop. *Masson*, 1935.

45. — SABRAZES et SARIC. Les hémopath. agr. *Bio. Méd.*, n° 3, 1939, *p.* 125.

46. — SCHNITZER. Rech. compar. exp. et clin. sur le pouv. sensib. des corps org. en partic. du Syntarsol. *Genehmigt auf Antrag von Prof. Miescher, Zürich*, 1938.

47. — SIROT. Agr., manifest. d'intol. *Th. Paris*, *t.* LIII, n° 199 1940.

48. — SMELOFF. Sur les complic. du trait. de la syph. par l'Osarsol. *Sov. Vest. Ven. et Derm.* 1935, n° 9, *p.* 857, *in Ann. Mal. Ven. Février* 1936, n° 2, *p.* 164.

49. — TISCHENDORF. Sur l'alter. de la moelle os. et de l'hém. les aff. hép. bil. — *Deutsch Arch. Klin. Med.* 15/7/38, *p.* 261.

50. — TOMITA. Act. of varicus phenylars. ac. — *Fol. Pharm. Japon*, 20/9/39, *p.* 25.

51. — TOMITA. Toxic action of sodium p. hydrophenylarsinate and o.hydroxyphenylars. — *Fol. Pharm. Japon.* 20/9/39.

52. — TOURAINE et BOUR. Étiol. gén. des agr. — *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., février* 1938, *p.* 323.

53. — WALBACH. L'agr. en rel. avec les autres réact. leuc. de l'organ. — *Paris Méd.*, 2/9/37, n° 37, *p.* 193.

54. — ..... — Las causas toxicas de la agr. — *El dia medico*, n° 2 13/1/36.

III. — Bibliographie concernant le traitement.

55. — BABONNEIX. *Gaz. Hôp.*, 16/10/40, *p.* 605.

56. — BOLAND, HEADLEY et HENCH. *J. A. M. A.* 2/3/46, *p.* 556.

57. — CAMERON et EDGE. Agr. après sensib. aux sulf., tr. par pénic., mort conséc. à sept. au Pyoc. — *Brit. Med. Jl.* 17/11/45 *p.* 688.

58. — CANTOR et SCOTT. L'effet de la vit. B6 dans le tr. de la leucop. et de la granulop. d'orig. tox. chez l'homme. Rap. prélim. — *Science* 15/12/44, *p.* 545.

59. — CANTOR et SCOTT. Ang. agr. tr. avec succès par la Pyr. — *Can. Med. Ass. Jl. Avril* 1945, *n°* 4, *p.* 368.

60. — GOUGEROT, SCHNEIDER et HEWITT. Agr. ou neutr. guérie par la Pén. et la vit. B6. — *Bull. et Mém. S. M. H. P. séance du* 13/6/46.

61. — HARRIS. Protect. ag. leth. doses of pent. ars. compin rats by p.aminobenzoic ac., hist. study. — *Jl. Pharm. et experm. Ther. Nov.* 1944, *p.* 254.

62. — JAKSON, PARKER, RINHART et TAYLOR. Trait. de l'agr. par les nucléopentosides. *J. A. M. A.*, 1941, *t. XCVII*, *p.* 1 436.

63. — LEYS. Pyridoxine dans la neutrop. — *The Lancet* 1/12/45, *p.* 773.

64. — NETOUSEK. Trait. de l'agr. par le sang leucém. — *Le Sang* 1938, *n°* 3, *p.* 345.

65. — NETTER. Tr. de l'agr. par la Pén. — Le *Méd. Fr. n°* 7, 20/4/46.

66. — PERREAU. Agr. guérie par la Pén. — *Bull. et Mém. S. M. H. P., séance du* 11/1/46, *p.* 23.

67. — SANDGROUND. Detox. of. organ. comp ; additional detox for pent. ars. — *Jl. Pharm. et Exp. Ther., avril* 44, *p.* 393.

68. — TYRON, VOGEL et ROSENTHAL. — La valeur de la Pén. dans le trait. de l'agr. provoquée par le Thiouracile. — *Blood Jl. Haem., janv.* 1946, *p.* 53.

Vu : le Doyen,
L. Binet.

Vu : le Président,
M. Loeper.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
G. Roussy.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION IX
Étude clinique et hématologique 1
Évolution et pronostic 18
Étiologie 25
Pathogénie 30
Traitement 37
Conclusions 41
Observations 43
Bibliographie 73

TYPOGRAPHIE PLON, MEAUX. 1947. — 58662.